

2016 年度聖隷クリストファー大学大学院
リハビリテーション科学研究科 博士論文

がん患者の悪液質発症を予測するための
自律神経機能評価の有用性の検討

- がん理学療法分野における新たな評価指標の開発 -

理学療法科学分野 生体機能理学療法解析学領域

14DR01 高橋大生

がん患者の悪液質発症を予測するための
自律神経機能評価の有用性の検討
- がん理学療法分野における新たな評価指標の開発 -

聖隷クリストファー大学 大学院
リハビリテーション科学研究科 博士後期課程
理学療法科学分野 生体機能理学療法解析学領域
14DR01 高橋大生

【背景】

がん患者の QOL (Quality of Life 以下 QOL) を低下させる要因に悪液質という病態が報告されている。悪液質は基礎疾患に関連して生ずる複合的代謝異常の症候群で、脂肪組織の減少の有無にかかわらず、筋肉量の減少と、体重減少を特徴とする。がん悪液質は、がんの原発部位や進行度によって報告に差があるものの、がん患者の 30～80% に認められるとされており、頭頸部がん患者及び白血病患者等の長期の治療が必要となるがんで発症しやすく、問題視されている。悪液質は不可逆的な症候群であり、予防的な管理が非常に重要である。悪液質は炎症反応との関連が示されており、炎症によるたんぱく異化作用が筋肉量減少のメカニズムである。自律神経は迷走神経と交感神経の作用により炎症を抑制することが明らかとなっている。炎症と関連のある自律神経機能に着目し、悪液質と体重減少との関連があるのではないかと考えた。本研究では、自律神経機能を用いて、がん患者の問題として挙げられる悪液質を解決できる新たな理学療法評価指標を開発することが目的である。

【研究課題】

本研究では、自律神経機能の評価である周波数領域解析の超低周波成分 Very Low Frequency (VLF) を使用した。VLF とは、心拍変動の周波数領域解析で 0.003-0.04Hz の超低周波領域帯パワー密度のことを指す。VLF は先行研究で炎症との関連が報告されており、予後との関連も報告されている。本研究では、先行研究に倣って VLF を自然対数により対数変換した値を解析した。

検討課題 1 では急性期病院入院中の頭頸部がん患者及び造血器腫瘍患者における悪液質の発症率を調査した。悪液質と悪液質でない群に分類し、臨床的特徴を比較した。

検討課題 2 では全ての対象者の VLF と炎症、筋肉量、体重減少の関係性を明らかにした。

検討課題 3 では退院時の VLF が退院 6 か月後の悪液質の発症を予測することを検証した。

【方法】

本研究は前向きコホート研究である。研究対象者は静岡県浜松市に位置する浜松医科大学医学部附属病院に手術または治療目的で入院し、主治医より入院中のリハビリテーションの処方が出された頭頸部がん患者、造血器腫瘍患者である。入院と同時に身体組成（筋肉量、脂肪量）、VLF、血液データ等の基本情報を評価し、退院時も同様の指標を評価した。退院6か月後に悪液質の診断基準である身体組成、体重減少、BMIを評価した。検討課題1、2は入院時に測定したデータを用いて検討した。検討課題3は退院時と退院6か月後に測定したデータを用いて検討した。

検討課題1の悪液質と悪液質でない患者群の比較にはマンホイットニーのU検定と対応のないt検定を用いた。悪液質の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析においては悪液質に影響する項目を調査した。

検討課題2では、VLFと炎症、筋肉量、体重減少の偏相関係数を求め、VLFと各因子の直接的な関連を調査した。

検討課題3では退院6か月後に悪液質の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析を実施しVLFが退院6か月後の悪液質の発症に影響するか検証した。

【結果】

検討課題1では、95名の患者のうち82名の患者が研究対象となった。82名のうち、悪液質の患者は20名であり、悪液質の発症率は24.4%であった。悪液質と悪液質でない患者群を比較するとBMI（Body Mass Index 以下BMI）、筋肉量、CRP（C-reactive protein 以下CRP）、VLFに有意差を認めた。

検討課題2では、VLFとCRP、筋肉量、体重減少の関係について相関分析を実施した。その結果、CRPと筋肉量以外は全て有意差をもって関連した。さらに、VLFがCRPと体重減少に強く関連していることが示唆された。

検討課題3では、退院時のVLFが、ロジスティック回帰分析にて退院6か月後の悪液質発症の有無の予測因子として挙げられた（ $p<0.05$ ）。

【まとめ】

検討課題1より、入院中のがん患者の悪液質発症率は24.4%であった。悪液質がある患者は、そうでない患者と比べてCRPは高く、VLFは低かった。検討課題2より、VLFが炎症反応と体重減少と関連があることが示唆された。検討課題3より、退院時のVLFが退院6か月後の悪液質発症の有無の予測因子として挙げられた。退院時のVLFが100（ msec^2/Hz ）減少したときに1.819倍、6か月後に悪液質を発症しやすくなることが分かり、VLFは悪液質を予測できる評価指標であった。

目次

第Ⅰ章 序章	1
1. 研究の背景	1
2. 研究目的	3
3. 研究の独創性	4
第Ⅱ章 文献検討及び研究の枠組み	5
1. がんの種類と生存率	5
2. 悪液質の概要	5
3. 悪液質の評価	6
4. 自律神経機能と悪液質	7
5. VLF が反映する自律神経機能	8
6. 悪液質に対する介入方法（予防的介入）	11
7. 研究の枠組み（位置づけ及び階層性）	13
第Ⅲ章 検討課題 1	16
1. 研究方法	16
（1）対象	16
（2）測定プロトコル	16
（3）悪液質の評価方法	17
（4）自律神経機能の測定方法	17
（5）身体組成の評価方法	18
（6）基本情報の収集	19
（7）統計学的分析	19
2. 結果	20
3. 考察	26
4. 検討課題 1 のまとめ	28
第Ⅳ章 検討課題 2	29
1. 研究方法	29
（1）統計学的分析	29
2. 結果	29
3. 考察	33
3. 検討課題 2 のまとめ	34
第Ⅴ章 検討課題 3	35
1. 研究方法	35
（1）対象	35

(2) 測定プロトコル	35
(3) 統計学的分析	36
2. 結果	37
3. 考察	40
4. 検討課題 3 のまとめ	41
5. 全体考察	42
第VI章 統括	43
1. 博士研究で得られた成果	43
2. 理学療法への応用	43
3. 博士研究の限界	44
4. 研究成果の整理	44
5. 今後の課題と展望	45
第VII章 謝辞	46
第VIII章 引用文献	47

図目次

図 1：自律神経機能のパワー密度における各周波数帯域	10
図 2：博士研究の概念図	12
図 3：各検討課題の階層性.....	14
図 4：各検討課題の時系列.....	15
図 5：Active Tracer と装着図.....	18
図 6：検討課題 1、2 の患者プロトコル	20
図 7：モデル中の偏相関係数	32
図 8：迷走神経による炎症の制御(Suzuki, 2016)	33
図 9：検討課題 3 の患者プロトコル	36

表目次

表 1：がん患者の基本情報、VLF、身体組成	21
表 2：悪液質と非悪液質患者の基本情報.....	23
表 3：悪液質と非悪液質の各検査項目の比較.....	24
表 4：悪液質の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析（ステップワイズ法）	25
表 5：各測定項目の相関関係	30
表 6：VLF、CRP、筋肉量、BMI の偏相関係数	31
表 7：対象者の基本情報	37
表 8：退院時評価項目における pearson の相関係数	38
表 9：退院 6 か月後の悪液質の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析.....	39

第 I 章 序章

序章では、博士研究の枠組みを明らかにするために博士研究の背景を述べるとともに、博士研究における目的、独創性を示す。

1. 研究の背景

1981 年以来、わが国の死亡原因の第 1 位はがんであり、2013 年には総死亡の 28.8%を占めている(Statistics, 2014)。がんの罹患率については、1985 年以降増加傾向にあるものの、2013 年の 75 歳未満年齢調整死亡率は 2005 年に比べて 12%減少した(Statistics, 2014)。さらに、近年、医療技術の向上によるがん生存者の増加が報告されている(Spence, Heesch, & Brown, 2010)。がん生存者が増加することで、がん生存者の生活の質を高めるという課題への取り組みが急務となっている(Spence et al., 2010)。生活の質を高める手段の一つとして、がん患者に対する理学療法介入が挙げられる。がんの理学療法(リハビリテーション)には病期別の目的が明らかにされている。がんの診断後早期には機能障害を予防することを目的とし、治療中等で機能障害、能力低下の存在する患者に対しては、最大限の機能回復を図ることが目的とされている。また、維持期・緩和期には運動能力を維持することや QOL の高い生活が送れるように援助することが目的である(Joanne Fucile, 1992)。

がん患者の QOL を低下させる要因に悪液質という病態が報告されている(Gould, Lahart, Carmichael, Koutedakis, & Metsios, 2013)。悪液質は、がんの原発部位や進行度によって報告に差があるものの、がん患者の 30~80%に認められるとされている(Evans et al., 2008)。特に、長期に及ぶ治療を必要とするがん患者の悪液質が問題視されている(K. T. Murphy & Lynch, 2012)。その理由として、長期に及ぶ化学療法や放射線療法により、副作用の発生率が上昇することが報告されている(Nichols & Bae, 2012)からである。治療の長期化に影響するものとして、がんの種類による生存率の違いが挙げられる。乳がんや前立腺がん、甲状腺がんの 5 年生存率はそれぞれ、91%、99%、98%であり他のがん種に比べ完治しやすい(American Cancer Society, 2016)。また、食道がん、肺がん、膵臓がん、胃がん、肝臓がんの 5 年生存率はいずれも 30%以下であり、急激な病勢の悪化により命を落とすことも少なくない(American Cancer Society, 2016)。一方で、頭頸部がんと白血病の 5 年生存率は 60%~70%であり、長期の治療と医学的管理が必要とされる(American Cancer Society, 2016; Viganò, Dorgan, Buckingham, Bruera, & Suarez-Almazor, 2000)。したがって、頭頸部がん患者及び白血病患者は長期の治療が施行されやすいという点で悪液質が問題となる可能性が比較的高いと考えられる。

悪液質(cachexia)は、栄養不良により衰弱した状態を指す言葉として古くから用いられてきた(Molfino, Formiconi, Rossi Fanelli, & Muscaritoli, 2014)。以前より悪液質はがんに限らず、種々の慢性消耗性疾患における栄養不良の終末像であり、治療抵抗性があり、患者

の予後や QOL、ADL を悪化させることが知られていた(Cheung, Paik, & Mak, 2010; Makridis et al., 1997; L.-H. Wang & Liu, 2007)。しかし、病態が複雑で、代謝学的解析が進まず、統一見解として誰もが納得できる定義の設定が困難であり、悪液質の機序の解明や治療法の開発のうえで大きな障壁となっていた(K. Fearon et al., 2011)。そこで悪液質の研究発展や啓発上の必要性から、2007 年に欧米のエキスパートによるコンセンサス会議で、悪液質の定義づけが行われた。ここで「悪液質は基礎疾患に関連して生ずる複合的代謝異常の症候群で、脂肪組織の減少の有無にかかわらず、筋肉量の減少を特徴とし、臨床症状として成人では体重減少、小児では成長障害がみられる」(森直治、東口高志, 2012)とされ、「悪液質は、飢餓、加齢による筋肉減少症、うつ、吸収障害や甲状腺機能亢進症とは異なる病態であり、食欲不振、炎症反応の亢進、インスリン抵抗性、蛋白異化の亢進などの代謝異常がみられる」(森直治、東口高志, 2012)とされた(Evans et al., 2008)。その後、2011 年に悪液質に対する European Palliative Care Research collaborative (EPCRC: 上質な緩和ケアの提供を目的とし、欧州連合の研究・技術枠組み計画に関連して設立された国際協力プロジェクト) ガイドラインが発行され、「がん悪液質とは、従来の栄養サポートで改善することは困難で、進行性の機能障害をもたらし、(脂肪組織の減少の有無にかかわらず) 著しい筋組織の減少を特徴とする複合的な代謝障害症候群である。病態生理学的には、経口摂取の減少と代謝異常による負の蛋白、エネルギーバランスを特徴とする」と初めてがんに特異的な悪液質として定義が定められた(K. Fearon et al., 2011)。

筋肉量と筋機能の減少は悪液質の特徴と最も関連がある(von Haehling & Anker, 2010)。進行性の筋肉量の減少は、筋力、呼吸機能、身体機能、能力障害リスク、QOL に負の影響を与える(K. C. Fearon, 1992; Schols, Broekhuizen, Weling-Scheepers, & Wouters, 2005)。そして、病気の罹患率や死亡率を予測する(Mantovani, 2000; Vigano et al., 2004)。さらに、がん悪液質は 3 つのステージで構成され、悪液質、前悪液質、難治性悪液質と分類される(K. Fearon et al., 2011)。下記の①から③をがん患者が満たせば悪液質と分類される。①から③の内容は、①過去 6 カ月間の 5%以上の体重減少、②BMI<20kg/m² と体重減少>2%、③骨格筋係指数がサルコペニアの診断基準を満たすことと体重減少>2%である(K. Fearon et al., 2011)。前悪液質は 5%以内の意図しない体重減少、食欲不振、代謝変化の 3 つから定義されているが体重以外に明確な指標は確立されていない。難治性の悪液質は高度ながん、または抗がん剤の効かない急性進行がんの事を示す。定義として、難治性悪液質は低いパフォーマンスステータス (WHO の 3 または 4 のスコア) および 3 ヶ月以内に死亡することによって特徴づけられる(Tisdale, 2010)。

悪液質に対する治療法には早期の予防的管理とステージに合わせた適切なマネジメントが重要であるとされている(K. Fearon et al., 2011)。予防的管理として挙げられる項目には①経口栄養補助食品、②n-3 脂肪酸、③非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs)、④運動療法が報告されている(von Haehling & Anker, 2015)。運動療法の具体的な方法は定義されていない

が、不活動を避けるため、全身状態に合わせて軽いウォーキング等の運動から徐々に運動強度を漸増していくことは進められている。

ヘモグロビン、アルブミン、CRP（C 反応性タンパク）、グレリン、アディポネクチン、レプチンと IGF-1（インスリン様成長因子 1）を調査した研究(Gioulbasanis et al., 2011)によると CRP が最も悪液質と関連が強固であった。したがって、悪液質には炎症症状を背景とした代謝異常が示唆されているが、未だ悪液質の早期の目印として臨床において確立された評価は無いと結論付けられている(von Haehling & Anker, 2015)。

一方で、自律神経機能は炎症性サイトカインを含めた免疫系の調節係として機能しており、一般的に、交感神経活性は高い炎症反応を誘引し、副交感神経活性は低い炎症反応と関係していると考えられる(Irwin & Cole, 2011)。また、慢性疾患（がん等）を背景とした交感神経系の興奮には全身炎症を軸とした視床下部下垂体副腎系が関与していると考えられている(Walsh & Nelson, 2002)。また自律神経機能の反応（CRP）は炎症反応よりも早期に惹起されると報告されている(Chauhan et al., 2012)。したがって、悪液質は自律神経機能と関連があると考察した。

2. 研究目的

がん悪液質には予防的管理とステージに合わせたマネジメントが最も重要である。しかし、悪液質の前段階の状態にある前悪液質、つまり悪液質に移行しやすい状態は明確な基準を基に定義されていない。したがって、悪液質になる前に悪液質のなり易さを評価し、早期から予防的管理が必要な対象者を同定することが重要であると考えます。

本研究では悪液質の要因である炎症反応と関係が深い自律神経機能に着目した。自律神経機能に着目する意義としては、自律神経機能の変化が CRP の値に先行して惹起する可能性があるため、早期発見の糸口になると考えたためである。また、測定が非侵襲的であり、簡便であるためである。さらに、がん悪液質が問題となりやすい頭頸部がんと白血病患者に着目した。したがって本研究の直接的な目的は、①（検討課題 1）悪液質の発症率とその臨床的特徴を明らかにすること、②（検討課題 2）悪液質に関連する因子を明らかにし、悪液質の直接的な構成要素である BMI、体重減少、筋肉量と各測定項目との関連を明らかにすること、③（検討課題 3）退院時の VLF が退院 6 か月後の悪液質の有無に与える影響を明らかにすることである。

本研究ではがん患者の問題として挙げられる悪液質及び体重減少を解決できる新たな理学療法評価指標を開発することが目的である。

3. 研究の独創性

本研究の独創性は、がん患者の悪液質の発症率と予後への影響を自律神経機能の視点から明らかにし、がん悪液質の理学療法評価指標に自律神経機能という新たな評価指標を見出すことである。

第Ⅱ章 文献検討及び研究の枠組み

文献検討では、悪液質の概要、概念枠組みの構築と悪液質に介入する必要性について示す。一般的な悪液質の評価方法を示し、本研究における方法論を確立する。自律神経機能と悪液質について文献的に考察し、評価指標としての反応性・妥当性を検証する。悪液質に対する現時点での介入方法について文献検討を行う。本研究の位置づけと各検討課題の階層性について述べる。

1. がんの種類と生存率

乳がんや前立腺がん、甲状腺がんの5年生存率はそれぞれ、91%、99%、98%であり他のがん種に比べ完治しやすい(American Cancer Society, 2016)。また、食道がん、肺がん、膵臓がん、胃がん、肝臓がんの5年生存率はいずれも30%以下であり、急激な病勢の悪化により命を落とすことも少なくない(American Cancer Society, 2016)。一方で、頭頸部がんと白血病の5年生存率は60%~70%であり、長期の治療と医学的管理が必要とされる(American Cancer Society, 2016; Viganò et al., 2000)。したがって、頭頸部がん患者及び白血病患者は長期の治療が施行されやすいという点で悪液質が問題となる可能性が比較的高いと考えられている(Mantovani, 2000)。

2. 悪液質の概要

悪液質の概要の項では悪液質の定義と発症率について述べる。また、臨床的特徴及びメカニズムについて説明し、最後に悪液質へ介入する必要性について述べる。

悪液質は「疾患に起因し、脂肪の減少の有無にかかわらず、筋肉量の減少によって特徴づけられる複雑な代謝症候群。成人では体重減少、小児では成長不全が特徴」(Evans et al., 2008)や「単なる栄養補給では改善しない骨格筋および脂肪の喪失を伴う低タンパク・低カロリー状態。食欲不振や身体機能の低下を惹起する症候群」(K. Fearon et al., 2011)と定義されている。

悪液質はがんや、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎不全、慢性心不全(Evans et al., 2008)などの疾患と関連し、飢餓、加齢に伴う筋肉量の減少、うつ、呼吸困難、甲状腺機能亢進症とは区別するべきであると考えられている(von Haehling & Anker, 2010)。発生率は把握されていない疾患もあるが、慢性心不全患者の5-15%、進行がんの60-80%が悪液質と報告されている。また、上部消化管がんは60%、肺がんは80%に悪液質が診断時にみられることも報告されている(Bruera, Chadwick, Fox, Hanson, & MacDonald, 1986)。悪液質は栄養介入によって完治することはできないが、適切な栄養介入により悪液質の進行スピードを低下させることはできると報告されている(Evans et al., 2008; Gärtner et al., 2016; von Haehling & Anker, 2015)。また、注目すべき点として、低栄養の患者は必ずしも悪液質ではないが、悪液質患者は必ず低栄養であるといえる。筋肉量と筋機能の減少は悪液質の特徴

と最も関連がある。進行性の筋肉量の減少は、筋力、呼吸機能、身体機能、能力障害リスク、QOL に負の影響を与える(K. Fearon et al., 2011; Schols et al., 2005)。そして、病気の罹患率や死亡率を予測する(Mantovani, 2000; Viganò et al., 2004; Viganò et al., 2000)。

悪液質のメカニズムは未だ不明な点が多い。しかし、最近の生化学的、生物学的解析法の進歩によって徐々に解明されつつある(Tisdale, 2010)。腫瘍から放出される蛋白質分解誘導因子 (proteolysis-inducing factor) などの関与や、神経内分泌の異常が報告され、炎症性サイトカインの活性化が種々の代謝異常や食欲不振に深く関与している (Madeddu, Mantovani, Gramignano, Astara, & Macciò, 2015)。IL-6 は単独で、あるいは腫瘍壊死因子- α (Tumor Necrosis Factor 以下、TNF- α)

と共同で、がん性悪液質の全身炎症反応を生じるとされ、悪液質での血中 IL-6 濃度は、体重減少の程度、さらには生存率と関連すると報告されている(Evans et al., 2008)。悪液質の病態生理学は多面的であり、拒食症は一部の患者の重要な要因である(K. Fearon et al., 2011; Mariani, Lo Vullo, Bozzetti, & SCRINIO Working Group, 2012)。欧州臨床栄養代謝学会 (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) から発行された静脈栄養ガイドラインには体重減少を認める 50%の患者は異化亢進が存在するとしている(Bozzetti et al., 2009)。また、骨格筋の分解にはユビキチンプロテアソーム経路が影響しており、重鎖とミオシン、尿中の変化に関連していると報告されている(Skipworth et al., 2010)。

世界保健機関の緩和ケアの指針に、がん患者の QOL 向上が勧告されており、悪液質に対する介入は患者自身とその家族の QOL を向上させる可能性がある。

3. 悪液質の評価

現在用いられている悪液質の評価方法について体系的に述べ、その特徴を説明する。また、評価方法が抱える問題点を述べ、本研究における方法論の検討を行う。

慢性疾患に関連する悪液質の判断基準は過去 12 か月以内に 5%以上の体重減少があること、または BMI が 20kg/m² 未満であること。さらに、上記に加えて筋力低下、倦怠感、食欲不振、徐脂肪量の減少、生化学検査異常の 5 項目の中から 3 項目を満たすことで診断される。がんにのみ関連した悪液質は①から③のいずれかを満たすことで診断される。①過去 6 カ月間の 5%以上の体重減少、②BMI < 20kg/m² と体重減少 > 2%、③骨格筋係指数がサルコペニアの診断基準を満たすことと体重減少 > 2%である(K. Fearon et al., 2011)。

悪液質は不可逆性の病態であり前悪液質 (悪液質になる前) での予防・管理が重要とされる(K. Fearon et al., 2011)。前悪液質を反映する炎症状態 (代謝変化) を捉えるためには CRP が用いられている(Evans et al., 2008)が、前悪液質の状態では CRP は異常値を示さない場合がある(K. Fearon et al., 2011)。また、ヘモグロビン、アルブミン、CRP、グレリン、アディポネクチン、レプチンと IGF-1 (インスリン様成長因子 1) を調査した研究では、CRP が

最も悪液質と関連が強固であったと報告している(Gioulbasanis et al., 2011)。さらに CRP はがん悪液質と最も強固な関係であるとシステマティックレビューにおいても報告されている(Blum et al., 2011)。以上より多数の先行研究からも悪液質には炎症状態を伴った代謝の変化が重要な評価指標であることが分かる。

筋肉量は第 3-4 腰椎レベルでの CT (Computed Tomography) 撮影が脂肪量の影響を受けずに評価できるとされており、CT 撮影の解析は再現性が高く、2%の身体組成の変化も検出することができ初期の悪液質を検出するための可能性が期待されている(Baracos, Reiman, Mourtzakis, Gioulbasanis, & Antoun, 2010; R. A. Murphy et al., 2010)。CT 撮影により肥満でありながら骨格筋が減少している患者の識別が容易となった。しかしながら、CT 撮影はコスト面などを考慮すると患者に対して日常的に評価するものとしては制限されている。そこで、生体電気インピーダンスは、除脂肪量の推定に有用な尺度であり、乳がん患者、進行性大腸がん患者、膵がん患者で予後の指標としての関連が報告されている(Gupta et al., 2004, 2008)。

文献検討の結果、現在、悪液質に対して用いられている評価で最も多いのが炎症状態を反映する CRP であった。しかし、CRP の同定には個人に対する採血が不可欠であるために日常的に評価の機会がある訳ではないことが考えられる。同様に CT の撮影も日常的な評価としては困難を極めることが考えられる。さらに、前悪液質の状態では CRP に異常値を示さない場合もあると考えられる。したがって、本研究では CRP よりも早期に反応が惹起される自律神経機能に着目した。自律神経機能の測定は非侵襲的な評価であるため、患者への負担軽減に寄与することができ、簡便に検査できるためコメディカルスタッフにも応用可能であると考ええる。また、機器さえあれば何度でも費用負担なく、採血等の特別な技術を必要とせず測定が可能となる。また、CT 撮影ではなく生体電気インピーダンス法を用いることで患者の放射能への暴露を抑制できることが考えられる。

4. 自律神経機能と悪液質

自律神経機能と悪液質では、悪液質と自律神経機能の関係を説明し、その接点を証明する。本文献検討は仮説の根拠を述べるために応用した。

蛋白異化作用の亢進をもたらす全身性慢性炎症状態は、悪液質における重要な因子であると、これまでの文献検討で述べてきた。IL-6、IL-1 および TNF- α などの炎症性サイトカインは、交感神経系を刺激する視床下部下垂体副腎軸を活性化すると報告されている(Elenkov, Wilder, Chrousos, & Vizi, 2000)。

悪液質のないものと比較して、慢性心不全又は慢性閉塞性肺疾患等の悪液質を有する患者は、自律神経機能不全が惹起しており、高い交感神経活動(低い迷走神経)を示すと報告されている(Andreas, Anker, Scanlon, & Somers, 2005; Ponikowski et al., 1999)。さらに、進行がん患者は自律神経機能障害が生じていることも報告されている(Bruera et al., 1986;

Walsh & Nelson, 2002)。

先行研究によると 84 人の乳がん患者の倦怠感、HRV (rMSSD、HF)、IL-6・CRP を調査した結果、倦怠感が大きいほど低い副交感神経活動を示し、副交感神経活動は IL-6・CRP と逆相関を示したと報告している(Crosswell, Lockwood, Ganz, & Bower, 2014)。また、がん悪液質患者 9 名と年齢をマッチングさせた健常人 9 名の HRV (HF、LF、TP) と血液データを測定したところ、血液データに差が無かったが患者群は HF、LF、TP で健常群よりも有意に低い値を示したと報告している(Chauhan et al., 2012)。さらに、39 名の慢性心不全患者を悪液質群と非悪液質群にグループ分けし HRV、圧反射感受性を測定したところ、悪液質群はコントロール群と非悪液質群と比較し LF の変化量が有意に減少したと報告している(Ponikowski et al., 1999)。一方で、直接的に悪液質との検討はされていないが、ホスピスがん患者を対象に自律神経機能を調査した研究では、末期がん患者の心拍変動は 7 日後の生存を予測すると示唆している(Chiang, Kuo, Fu, & Koo, 2013)。

自律神経機能を簡便に臨床で測定する方法の一つに心拍変動を用いた方法がある(Guidelines, American, & Guidelines, 1996)。心拍変動は心電図の R-R 間隔のデータから算出される。心拍変動のデータは解析方法により多くのデータを得ることができるが、本研究では周波数領域解析の超低周波成分 (Very Low Frequency : VLF) を用いる。VLF とは、心拍変動の周波数領域解析で 0.003-0.04Hz の超低周波領域帯パワー密度のことを指す(Electrophysiology, 1996)。VLF は多くの先行研究で炎症との関連が認められており(Janszky et al., 2004; Lampert et al., 2008a)、予後との関連も報告されている(Battipaglia et al., 2010)。

5. VLF が反映する自律神経機能

本研究では、アウトカムとして VLF パワー密度 (msec²/Hz) を用いる。心拍変動の周波数領域解析で算出される VLF や、低周波領域成分(Low Frequency : LF)、高周波領域成分(High Frequency : HF) といった指標は周期的な自律神経機能を示している(Task Force, 1996)。その中でも、VLF を自然対数により対数変換した値を解析データとして用いる。VLF は 20 秒から 5 分に 1 回程度の周期で変動する自律神経機能の変化を示し、LF、HF と比較して長周期での自律神経機能を反映する。VLF が何を反映しているかは論争中である。現在のところ、VLF は主にレニン・アンギオテンシン系活動 (Akselrod, S. & Gorodn, D., 1981) や体温の変化 (Fujibayashi, M., et al., 2009) を反映するのではないかとされている。VLF をアウトカムとして用いている先行研究では、VLF を交感神経活動の指標としている研究 (Tran, B.W., et al., 2010)、迷走神経活動の指標としている研究 (Stein, P.K. & Barzilay, J.I., 2008)、ノイズとして補正している研究 (Garde, A.H., et al., 2002) など様々である。博士研究では、VLF を交感神経活動、迷走神経活動の双方を含む持続的な自律神経機能の変化を反映する指標として用いる。VLF は β アドレナリン受容体拮抗薬により増

加し、抗コリン薬により減少することから、VLF は迷走神経活動の亢進により増加し、交感神経活動の亢進により低下する (Akselrod,S. & Gorodon,D., 1981 ; Taylor,J.A., Carr,D.L., Myers,C.W., & Eckberg,D.L., 1998)。

自律神経機能は 24 時間や夜間といった長時間の測定を指標とすることがある (Task Force,1996)。ヒトは、1 日生活するうえで身体ストレスや心理ストレス、環境ストレスなど種々のストレスに曝される。それらストレスに対処する生体の反応を惹起するために自律神経機能が変化する。24 時間や夜間という長時間の自律神経機能測定では、種々のストレスに曝された状態での自律神経機能を評価できる。VLF は特に長周期の自律神経機能の変動を捉える指標であるため、夜間など長時間測定し、評価する意義があると考えられる。VLF をアウトカムとした疫学的研究では、24 時間または夜間に測定した VLF を指標としている (Hadase,M., et al., 2004 ; Stefano,G. & Maria,T.L., 2005 ; von Känel,R. & Orth-Gomér,K., 2008)。また、夜間データについては長時間の測定であることと、主に安静時の測定であることという利点がある。夜間の自律神経機能の測定は、睡眠時や安静時の長時間のデータを測定することで、身体活動や精神ストレスによる急性の影響を取り除いた自律神経機能を評価することができる。夜間は一般的に副交感神経活動が優位であり、VLF は増加する。しかし自律神経機能が障害され、ストレスによる自律神経機能の変化が夜間にまで遷延化すると夜間の VLF が低下する (Takabatake,N., et al., 2001)。夜間に VLF が低下する人は、慢性炎症が生じており予後が悪いことが認められている (Assoumou,HG., et al., 2010)。夜間の VLF を評価することは、持続的な自律神経機能を検証する上で意義があると考えられる。

VLF を用いた先行研究はいくつか報告されている。安静 15 分の自律神経機能評価にて閉経女性 10 名における VLF は 1253.02 であり、自転車エルゴメータ運動を 45watt で 15 分間実施し、VLF は 1118.53 まで低下した。また、非閉経女性 26 名における VLF は 2091.37 であり、自転車エルゴメータ運動を 45watt で 15 分間実施し 1543.35 まで低下したと報告している論文 (Takagi, Ayaka, Yamaguti, Mitsue, Wakizaka, Shiori, Nagai, 2011) や、本態性高血圧患者 131 例において、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬ベニジビンの併用療法によって、夜間 VLF が 1624.6 から 1797.8 に増加したと報告 (大塚, 邦明 渡辺, 尚彦 谷田貝 & 坂本, 俊雄 須藤, 2007) がある。

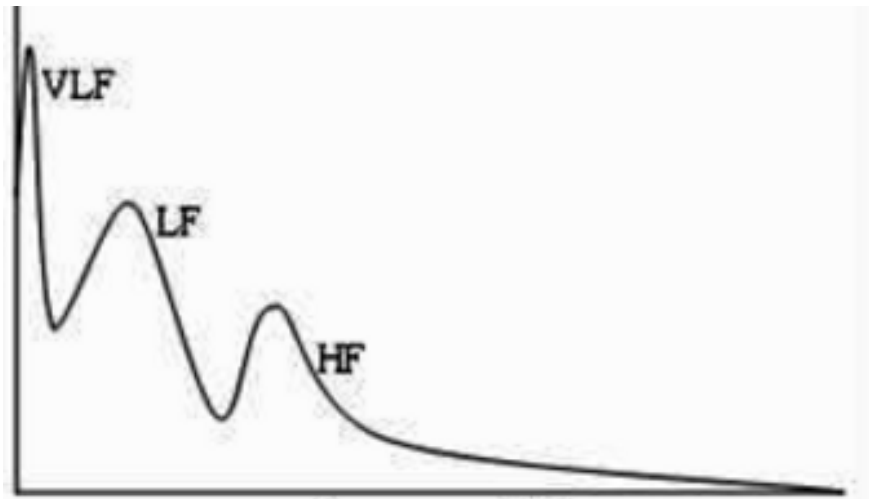


図 1：自律神経機能のパワー密度における各周波数帯域

縦軸がパワー密度 (msec^2/Hz) で横軸が Hz を表している。

VLF：超低周波数帯域 ($\sim 0.04\text{Hz}$)、LF：低周波数帯域 ($0.04\sim 0.15\text{Hz}$)、HF：高周波数帯域 ($0.15\sim 0.5\text{Hz}$)

6. 悪液質に対する介入方法（予防的介入）

悪液質に対する介入方法では、現在の悪液質に対する予防から治療戦略についてまでを述べる。また、理学療法的視点に立って運動の効果を述べる。本文献検討は研究の展望を述べるために実施した。

患者に対して栄養失調や悪液質の評価を実施することは重要であるとされ、従来の場合には経口栄養補助食品の使用に焦点が当てられている(Bazzan, Newberg, Cho, & Monti, 2013)。いくつかのセンターでは栄養摂取における意識付け（教育）と n-3 脂肪酸または NSAIDs のいずれかでの全身性炎症の制御に着目しており、一部のセンターでは、身体活動や運動療法を進めている(K. Fearon et al., 2011)。しかし、終末期の患者など全ての患者に運動療法のプログラムを係合することは困難であるとも述べられている(K. Fearon et al., 2011)。運動の効果としては炎症のレベルを抑え、異化作用を抑制的に調節することで悪液質を予防し、筋タンパク合成を高める。推奨される戦略としては、運動をより低強度で、様々な形で悪液質の早期及び経過中に提供することが望ましいとされている(Lira, Antunes, Seelaender, & Rosa Neto, 2015)。

がんは炎症所見を伴う慢性疾患であることは多く報告されている(Rieke et al., 2016; Salmiheimo et al., 2016)。さらに、自律神経機能と炎症反応には関連が認められているが、心拍変動解析指標の中で特に VLF は IL-6 と CRP との関連が強い(Janszky et al., 2004; Lampert et al., 2008b)。また、進行がん患者は自律神経機能障害が生じていることも報告されている(Bruera et al., 1986; Walsh & Nelson, 2002)。ヒトにおける体力の向上による炎症の抑制効果に、自律神経機能の変化が仲介することも示されている(Jae et al., n.d.)。そして、運動介入によって自律神経機能が改善するという報告も近年散見される(Herrera et al., 2016; Toni et al., 2016)ことから、自律神経機能に対する運動療法の意義が確立しつつある。

- 高い生存率(5年生存率90%以上): 完治しやすい
(例: 乳がん、前立腺がん、甲状腺がん)
- **中間生存率(5年生存率60%): 長期の治療と医学的管理が重要**
(例: 頭頸部がん、白血病、悪性リンパ腫)
- 低い生存率(5年生存率30%以下): 急激に悪化しやすい
(例: 脳腫瘍、肺がん、膵臓がん、胃がん、肝臓がん、食道がん)

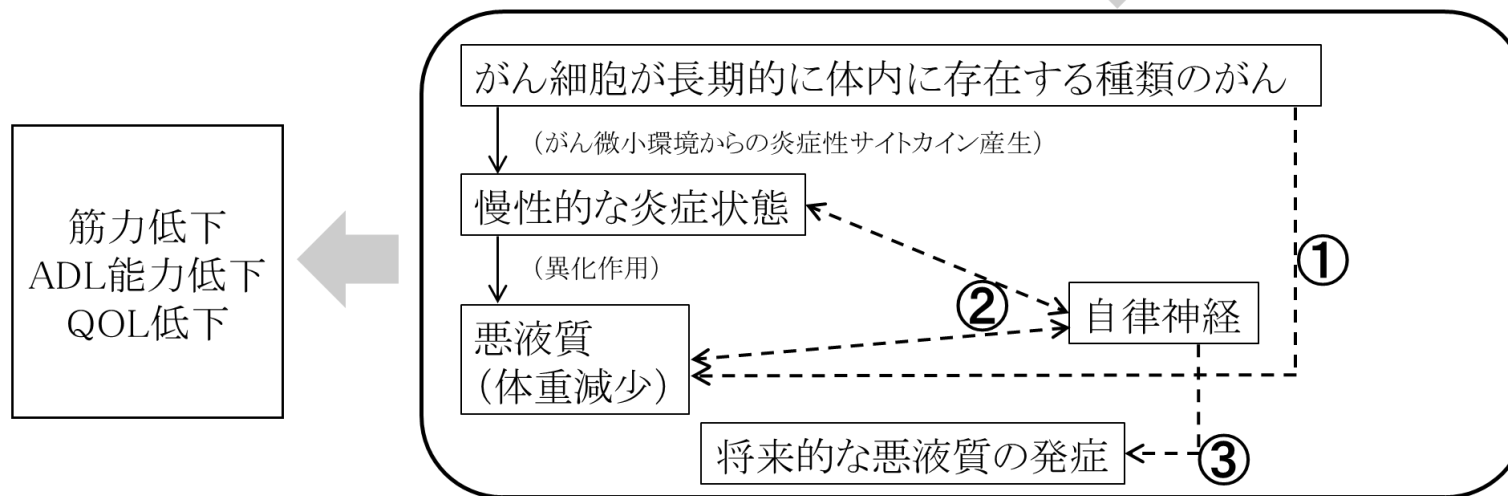


図 2: 博士研究の概念図

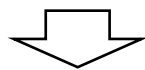
← 文献で明らかにされた関係性
 <-- 本研究で明らかにする関係性

7. 研究の枠組み（位置づけ及び階層性）

本研究は、がん患者における悪液質の早期発見を目的とした評価方法を開発する研究の一部である。図 1 に博士研究の概念図を示した。本研究では検討課題を 3 つ設定し、図 1 中の①、②、③はそれぞれ検討課題 1、2、3 と対応している。図 2 に Step 毎の階層性を示した。検討課題 1 では急性期病院に入院中の頭頸部がん患者及び造血器腫瘍患者における悪液質の発症率を調査し、その臨床的特徴を明らかにする。そして、検討課題 2 では悪液質の関連因子が悪液質の主要因である体重減少にどのように影響しているかを明らかにする。検討課題 3 では退院時の自律神経機能と 6 か月後の悪液質発症との関連を検証する。博士研究は検討課題 1～3 までであり、博士研究後の発展的な課題を含めた階層性が図 2 にあたる。博士研究後の発展的な課題は、自律神経機能を改善できる包括的な介入方法を立案し、自律神経機能の改善が悪液質の発症を抑制できることを明らかにする。

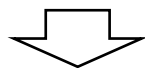
検討課題 1 (Step 1)

がん患者の悪液質の発症率と臨床的特徴を明らかにする研究



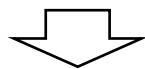
検討課題 2 (Step 2)

悪液質関連因子が体重減少に与える影響を明らかにする研究



検討課題 3 (Step 3)

退院時の自律神経が将来的な悪液質発症に与える影響を明らかにする



博士研究後の課題

自律神経を改善させる包括的な介入方法を検証し、自律神経の改善により悪液質の発症を抑制できることを明らかにする研究

図 3 : 各検討課題の階層性

本研究における各検討課題の時系列を図 3 に示した。検討課題の 1 と 2 は入院時のベースラインデータを基に研究を実施する。さらに検討課題 3 では退院時に測定したデータ及び退院後 6 か月時のデータを基に研究を実施する。

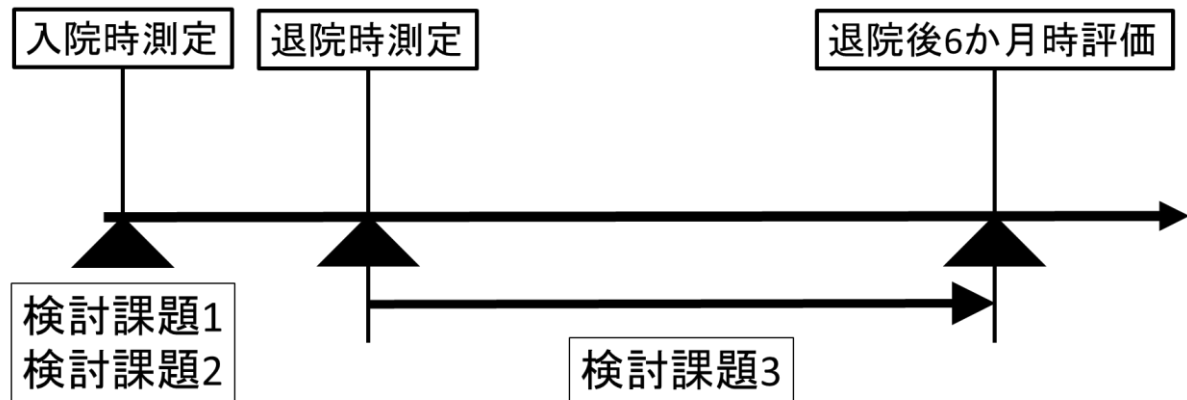


図 4：各検討課題の時系列

第Ⅲ章 検討課題 1

本研究は前向きコホート研究である。検討課題 1 では急性期病院入院中のがん患者の悪液質の発症率を明らかにする。さらに、悪液質の有無によって臨床的特徴に有意差があるのかを検討し、本研究で対象とする集団の特徴を明らかにする。

悪液質患者は非悪液質患者に比べ、BMI と筋肉量、VLF が低く、CRP が高いと仮説をたてた。

1. 研究方法

(1) 対象

静岡県浜松市に位置する浜松医科大学医学部附属病院に手術または治療目的で入院し、耳鼻咽喉科医師、歯科口腔外科医師、血液内科医師より入院中のリハビリテーションの処方が出された頭頸部がん患者、造血器腫瘍患者のうち、同意が得られた成人患者とした。以下に取り込み基準及び除外基準を示した。

【取り込み基準】

- 1) 2014 年 12 月から 2016 年 2 月に浜松医科大学医学部附属病院の耳鼻咽喉科、歯科口腔外科、血液内科病棟に入院した患者
- 2) 2 週間以上の入院が予定されている患者
- 3) インフォームドコンセントが得られる患者

【除外基準】

- 1) 主治医によって研究対象者として不適当と判断された患者
- 2) 同意が得られなかった患者
- 3) 入院時に脳転移などの中樞神経疾患既往のある患者
- 4) 安静時より不整脈のある患者（心房・心室性期外収縮 10 回/分）

なお、本研究は聖隷クリストファー大学倫理委員会による承認を受けて実施した（認証番号：14078）。また、浜松医科大学医学部附属病院倫理委員会による承認も受けて本研究を実施した（承認番号：24-224）

(2) 測定プロトコル

浜松医科大学医学部附属病院に手術または治療目的で入院し、耳鼻咽喉科医師、歯科口腔外科医師、血液内科医師より入院中のリハビリテーションの処方が出された初日に身体組成を InBody にて測定し、その後 18 時から翌日の 8 時まで自律神経機能の測定を実施した。カルテ情報から患者の基本情報、悪液質の診断基準である過去 6 か月間の体重減少

率を評価し、カルテに記載のない場合は問診にて評価した。

（３）悪液質の評価方法

本研究では悪液質に着目しており、悪液質の診断基準には体重減少率、BMI、骨格筋量を測定する必要がある(K. Fearon et al., 2011)。そのため、過去半 6 か月間の体重減少率を求めるために 6 か月前の体重を把握する必要がある。6 か月前の体重は電子カルテより後方視的に調査し、データが無い場合には問診を実施する（可能な範囲で健康診断のデータなどの提示をお願いする）。また、BMI は体重と身長から計算式を用いて算出する。BMI の計算式は「体重 (kg) /身長 (m)」とする。体組成は InBody を使用し生体電気インピーダンス法による骨格筋量の推定を行う。文献検討でも述べたように、InBody は除脂肪量の推定に有用な尺度であると報告されている(Gupta et al., 2004, 2008)。また、悪液質の診断基準では骨格筋指数がサルコペニアの診断基準を満たすこととされている。サルコペニアの診断について、SSCWD (Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders) の基準を参考に骨格筋指数＝四肢筋肉量 (kg) /身長 (m)²とし、基準値を女性で 4.88kg/m²、男性で 6.61kg/m²以下をサルコペニアの基準とし悪液質の診断に応用した。

（４）自律神経機能の測定方法

自律神経機能の測定は Active Tracer (GMS 社) を用いて測定した。Active Tracer は図 4 に示す機械であり、心電図を測定する。図 4 の通りに電極を貼り付け、腰部にベルトを巻き本体を固定した。身体活動によるノイズの混入を減らすために、リード線はサージカルテープで固定した。Active tracer は測定日の 18 時前に測定者が対象者に装着し、翌日 8 時過ぎに外した。入浴、清拭や検査・治療時、その他看護的処置により Active Tracer を外す必要が生じた際は担当看護師により着脱を行った。着脱の必要があった場合には、外していた時間を担当看護師が記録した。測定終了後、直後にデータをコンピュータに取り込み、デバイス内のデータは削除した。また、周波数領域解析指標は個人間の差が大きいため、自然対数により対数変換した補正值を用いた。自然対数により対数変換した値を解析した。

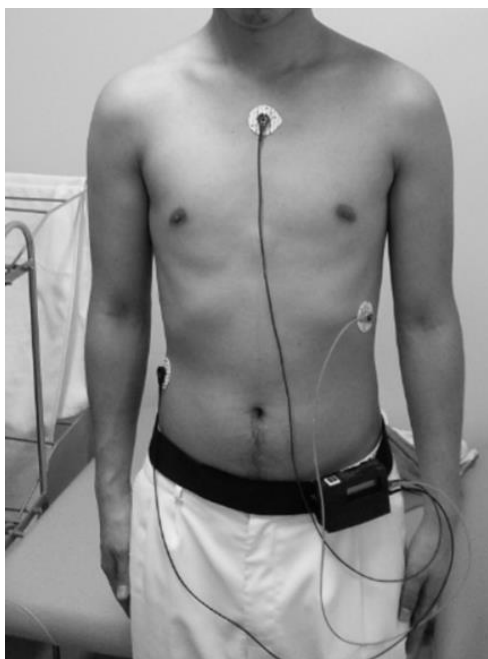


図 5 : Active Tracer と装着図

写真のように電極を貼り、CM5 誘導によって心電図 RR 間隔を測定する。写真の腰部にある四角い機械が Active Tracer 本体である。

（５）身体組成の評価方法

本研究では、がん患者の身体組成を計測するために InBody S20（BIOSPACE 社）を用いた。InBody S20 は臥位で計測することができ、寝たきりの患者にも安全に適応可能である。生体インピーダンス法による骨格筋量の推定を行うため、測定にかかる時間は 3 分である。正確な測定を行うために、測定前は可能な限り食事をしないこと、測定前に排尿・排便をしておくこと、出来るだけ薄着で測定すること、測定前に運動したり入浴したりしないこと、利尿剤服用中または生理中は測定を避けることに注意した。センサーを両上肢の母子・中指にそれぞれ 2 本ずつ装着し、6 個のセンサー（4 本のコード）を両下肢の踵にそれぞれ 1 本ずつ装着することで測定する。

（６）基本情報の収集

患者の基本情報として、入院時における年齢、性別、体重、Body Mass Index（BMI）、診断名、併存疾患、がんのステージ、治療内容、リハビリテーション介入、罹患期間（月数）、CRP についてカルテ上から情報を収集した。なお、病名とがんのステージは専門医師が診断し、CRP については臨床検査技師によって採血ならびに算出された。その他、基本情報については入院時に看護師が患者の問診ならびに身体評価によって測定された。

（７）統計学的分析

統計学的解析には、IBM SPSS Statistics22 を使用した。すべてのがん患者を悪液質群と非悪液質群に群分けし、項目ごとに比較した。BMI と VLF、脂肪量については対応のない t 検定を用い、CRP と筋肉量については Mann-Whitney's U-test を実施した。t 検定の効果量は t 値と自由度から算出し、Mann-Whitney's U-test の効果量は Z 値と人数から算出した。そして、悪液質の有無に対して、BMI、VLF、筋肉量、脂肪量、CRP が影響するかを知るために、多重ロジスティック回帰分析を適用させた。変数の選択は、尤度比検定による変数減少（ステップワイズ）法を用いた。いずれの検定も有意確率は危険率 5%未満とした。また、ロジスティック回帰分析の結果はオッズ比を変化量で累乗し（対馬栄輝, 2010）、VLF が 100 変化する際のオッズ比を算出した。

2. 結果

82名の患者が研究対象となった。検討課題1と2の患者プロトコルを図5に示した。表1に対象者の年齢、性別、診断、がんのステージ（頭頸部がんのみ）、治療内容、がん罹患期間、CRP、VLF、BMI、筋肉量、脂肪量、悪液質の人数を示した。

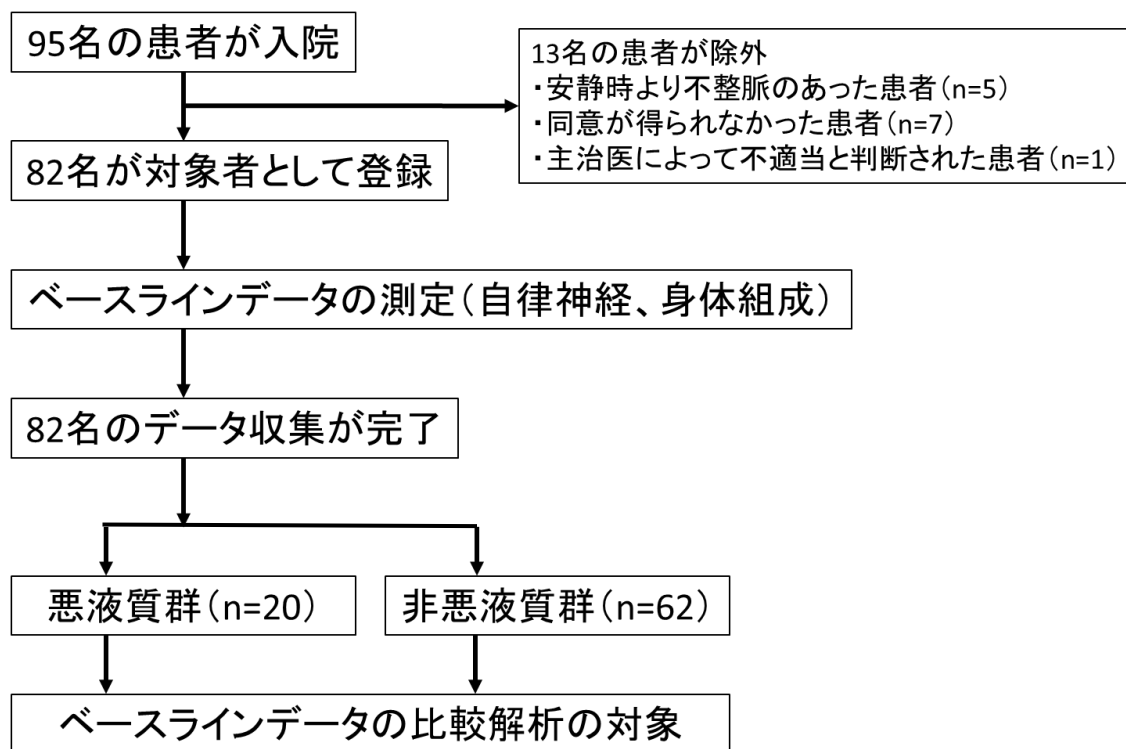


図 6：検討課題 1、2 の患者プロトコル

表 1：がん患者の基本情報、VLF、身体組成

項目		平均値±標準偏差 or 人数(割合) n=82
年齢(歳)		58±8
性別(男性)		46(56.1%)
診断	口腔がん	17(20.7%)
	上顎がん	5(6.1%)
	咽頭がん	23(28.0%)
	喉頭がん	17(20.7%)
	急性白血病	10(12.2%)
	悪性リンパ腫	6(7.3%)
	多発性骨髄腫	4(4.9%)
がんステージ (頭頸部がんのみ)	I	20(32.2%)
	II	27(43.5%)
	III	10(16.1%)
	IV	5(8.0%)
治療内容	化学療法	10(12.2%)
	化学放射線療法	12(14.6%)
	手術	15(18.3%)
	手術+化学療法	40(48.8%)
	手術+化学放射線療法	5(6.1%)
リハビリテーション	PT+OT+ST	42
処方内容	PT+OT	28
	PT+ST	12
がん罹患期間(月)		6.1±5.4(3.7 - 5.3)
カッコ内は 95%信頼区間		
CRP(mg/dl)		3.3±2.9
VLF(msec ² /Hz)		1134±360
BMI(kg/m ²)		19.7±2.1
筋肉量(kg)		19.9±2.9
脂肪量(kg)		17.3±4.3
悪液質の人数		20(24.4%)
悪液質診断の詳細(人)	過去 6 カ月間の 5%以上の体重減少	13(15.9%)
20 例中※	BMI<20kg/m ² と体重減少>2%	8(9.8%)

骨格筋係指数がサルコペニアの診断基準を満たすことと体重減少>2%

9(11.0%)

データは平均値±標準偏差または、人数と割合(%)で示した。VLF:Very Low Frequency、CRP:C-reactive protein、BMI:Body Mass Index、PT:Physical Therapist、OT:Occupational Therapist、ST:Speech-Language-Hearing Therapist、※延べ人数で記載した。

82名の対象者のうち、悪液質は20名であり、本研究対象者における発症率は24.4%であった。

表 2：悪液質と非悪液質患者の基本情報

項目		平均値±標準偏差 or 人数(割合)	
		悪液質群(n=20)	非悪液質群(n=62)
年齢(歳)		57±7	54±8
性別(男性)		11(55.0%)	35(56.5%)
診断	口腔がん	4(20.0%)	13(21.0%)
	上顎がん	-	5(8.1%)
	咽頭がん	5(25.0%)	18(29.0%)
	喉頭がん	3(15.0%)	14(22.6%)
	急性白血病	5(25.0%)	5(8.1%)
	悪性リンパ腫	2(10.0%)	4(8.0%)
	多発性骨髄腫	1(5.0%)	3(4.8%)
がんステージ (頭頸部がんのみ)	I	5(25.0%)	15(30.0%)
	II	4(20.0%)	23(46.0%)
	III	2(10.0%)	8(16.0%)
	IV	1(5.0%)	4(8.0%)
治療内容	化学療法	3(15.0%)	7(11.3%)
	化学放射線療法	2(10.0%)	10(16.1%)
	手術	3(15.0%)	12(19.4%)
	手術+化学療法	10(50.0%)	30(48.4%)
	手術+化学放射線療法	2(10.0%)	3(4.8%)
がん罹患期間(月)		6.5±4.8(3.2 - 6.1)	5.9±6.1(4.1 - 7.9)
カッコ内は 95%信頼区間			

悪液質群（20 例）と非悪液質群（62 例）の患者特性（年齢、性別、診断、がんステージ、治療内容、がん罹患期間）を示した。すべての基本情報に有意差を認めなかった。

表 3：悪液質と非悪液質の各検査項目の比較

	基準値 (正常値)	悪液質(n=20)	非悪液質(n=62)	有意確率(p)	効果量
BMI(kg/m ²)	18.5-25	18.7±1.27	20.0±2.26	0.027	0.41
筋肉量(kg)	22-24	18.0±2.23	20.4±2.87	0.031	0.37
脂肪量(kg)	-	18.7±5.01	16.8±4.09	0.105	0.18
CRP(mg/dl)	<0.3	4.4±2.01	3.0±3.13	0.020	0.35
VLF (msec ² /Hz)	2000- 3000	906.6±257.78	1208.2±359.58	0.018	0.52

VLF：Very Low Frequency、CRP：C-reactive protein、BMI：Body Mass Index（マンホイットニーの U 検定、対応のない t 検定 $p < 0.05$ ）

効果量の目安： $r=0.10$ small（小）、 $r=0.30$ medium（中）、 $r=0.50$ large（大）

悪液質と非悪液質の BMI、筋肉量、脂肪量、CRP、VLF の比較を表 3 に示した。非悪液質の患者群に比べ、悪液質の患者群では、有意に BMI（ $p=0.027$ 、効果量=0.41）、筋肉量（ $p=0.031$ 、効果量=0.37）、VLF（ $p=0.018$ 、効果量=0.52）が低く、有意に CRP（ $p=0.020$ 、効果量=0.35）が高かった。効果量は VLF が 0.52 と最も高値を示した。

表 4：悪液質の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析（ステップワイズ法）

	有意確率(p)	95%信頼区間		OR
		下限	上限	
筋肉量	0.012	0.524	0.916	1.307
VLF	0.010	0.995	0.999	1.349

OR : Odds Ratio、VLF : Very Low Frequency

悪液質の有無を従属変数とし、BMI、VLF、筋肉量、脂肪量、CRP を独立変数とし、各検査項目を多重ロジスティック回帰分析のステップワイズ法で解析した結果、筋肉量と VLF が適正モデルとして抽出された。VLF のオッズ比の解釈を容易にするため、VLF が 100 (msec²/Hz) 変化した際の倍率を表 4 に示した（オッズ比を 100 乗し、小数点第四位を四捨五入した値を表に示した）。

3. 考察

本研究において、がん悪液質の発症率は 24.4%であった。がん患者全体の 50～75%、進行期がんでは 80%ががん悪液質あるいは体重減少をきたしている(Muscaritoli, Molfino, Lucia, & Rossi Fanelli, 2015)。がん悪液質の発症率は進行期がんで高い(Tisdale, 2010)。本研究では、ステージⅣの対象者は 8%であり、進行期がんの割合が少ないため、先行研究と比較して悪液質の割合が少なかったと考察する。

悪液質の患者は悪液質でない患者と比較して BMI と筋肉量が有意に低下していた ($p<0.05$)。悪液質は筋肉量の減少と体重減少を特徴とする複合的な代謝異常症候群である(Evans et al., 2008)。悪液質の代謝異常は、蛋白異化作用亢進(Madeddu et al., 2015)、エネルギー消費量の増大(Matsuzuka et al., 2016)、腫瘍細胞からの蛋白質分解誘導因子産生(Blum et al., 2011)が特徴であり、筋肉量及び体重の減少と関連している。骨格筋蛋白質の分解の機序にはリソソームでの蛋白質分解(Cohen, Nathan, & Goldberg, 2015)、カルシウム依存性カルパイン蛋白質分解経路(Madeddu et al., 2015)、ユビキチン-プロテオソーム系(Baracos et al., 2010)などが関与しているとされている。悪液質では、TNF- α 、IL-1、IL-6 などの炎症性サイトカインやアンギオテンシンⅡにより骨格筋の萎縮が惹起される(DeBoer et al., 2007)。がん細胞はブドウ糖が主要なエネルギー源であり、がん悪液質患者の糖代謝回転は亢進している。したがって、肝での糖新生は亢進し、筋由来のアミノ酸や脂肪組織由来のグリセロールが糖新生の基質として用いられる(Bazzan et al., 2013)ことから、がん悪液質患者での筋肉量の減少がもたらされたと考える。一方でがん細胞では嫌気性解糖が亢進しており、がん細胞からは多くの乳酸が産生され肝において Cori 回路によりブドウ糖に変換される。Cori 回路の活性化はがん患者における代謝変化の特徴であり、それに伴うエネルギー消費により体組成消耗の一因となると報告されている(Argilés, Alvarez, & López-Soriano, 1997)。

悪液質の患者は悪液質でない患者と比較して有意差は無いが脂肪量が多い傾向にあった。本来、悪液質患者における脂質代謝にはリポ蛋白リパーゼの活性低下(Tisdale, 2010)や蓄積脂肪を分解するリパーゼの活性上昇(R. A. Murphy et al., 2010)などがみられる。したがって、これらの酵素の代謝的变化は脂肪酸の細胞への取り込みと細胞内での合成を減少させ、脂肪の貯蔵を阻害する。これら一連の酵素活性の変化により、あらたな脂肪貯蔵が減少し、蓄積脂肪は分解され、脂肪組織は、著しく縮小する。一方で、悪液質患者では脂肪量の減少に先行して骨格筋量の有意な減少を生じやすい(Evans et al., 2008)という報告があることから、今回の対象者では比較的初期段階の悪液質を有している患者が多い可能性があると考えた。

悪液質の患者は悪液質でない患者と比較して CRP が高値であった ($p<0.05$)。CRP は肝臓で合成される蛋白質であり、炎症反応の指標として使用される。全身性炎症はがん悪液質の特徴であり、CRP 及びフィブリノーゲンのような急性期応答蛋白質の産生によって示さ

れる(Aoyagi, Terracina, Raza, Matsubara, & Takabe, 2015)。N-6 系脂肪酸に由来するエイコサノイドはがん悪液質における炎症を媒介することが示唆されている(Ross & Fearon, 2002)。がん悪液質の患者は悪液質のない患者よりも TNF- α や IL-6 等の炎症性サイトカインの産生が多く(Mantovani, 2000)、エネルギー消費量も高い(Evans et al., 2008)。一方で、TNF- α が悪液質の症状を誘発するという事実にも関わらずその阻害は、がん悪液質を停止または逆行させることは示されていない(Tisdale, 2010)。がん悪液質患者の IL-6 濃度は、体重が安定している患者よりも高いことが観察された(Wood, Nail, & Winters, 2009)。IL-6 は悪液質の発症に重要な役割を担っているが、IL-6 投与が動物モデルにおける悪液質を再現できなかったことが報告されている(Tijerina, n.d.)。したがって、炎症性サイトカインの複雑な相互作用は、それぞれ独立して働くのではなく、悪液質に複合的に作用する可能性が高いことが示唆されている(Barber, Fearon, Tisdale, McMillan, & Ross, 2001)。

TNF- α や IL-6 が中枢神経に作用し、食欲低下を惹起し、悪液質を悪化させる(Esper & Harb, 2005)。炎症性サイトカインの産生は蛋白異化作用を亢進し、筋萎縮を生じさせる(Madeddu et al., 2015)。がん悪液質のラットを用いて PET (Positron Emission Tomography) 画像を検証したところ、筋肉内の炎症が顕著であった(Padrão et al., 2016; Zheng, Winkeler, Peyronneau, Dollé, & Boisdard, 2016)ことが報告されている。

悪液質の患者は悪液質でない患者と比較して VLF が低値であった ($p<0.05$)。悪液質の発症率が高い進行がん患者は自律神経機能障害が生じている(Bruera et al., 1986; Walsh & Nelson, 2002)。IL-6 や TNF- α などの炎症性サイトカインは、交感神経系を刺激する視床下部下垂体副腎軸を活性化すると報告されている(Elenkov et al., 2000)。心拍変動解析指標の中で特に VLF は IL-6 と CRP との関連が強い(Janszky et al., 2004; Lampert et al., 2008)。がん悪液質モデルラットの脾臓に免疫応答の活性障害を認めており、自律神経機能障害との関連を示唆していた(Endo, 1989)。

20 歳から 30 歳までの健常成人の VLF は 2000~3000 であると報告されている(Weitz et al., 2013)。悪液質の患者群の VLF は 906.6 ± 257.78 であり、健常成人と比較すると明らかに低い値である。生体での炎症反応の制御は自律神経機能により調節される(Suzuki, 2016)。急激な炎症状態の変化は急性の交感神経活動及び副交感神経活動の変動により生じる(Electrophysiology, 1996)。一方、VLF は急性の変動ではなく持続的な自律神経機能の変動を示す指標である(Electrophysiology, 1996)。VLF が大きいと持続的な変動は少なく、VLF が小さいと持続的な自律神経機能の変動は大きい事を表す。

4. 検討課題 1 のまとめ

82 名の対象者のうち、悪液質は 20 名であり、本研究対象者における発症率は 24.4%であった。さらに、悪液質と非悪液質の患者群を比較すると BMI、筋肉量、CRP、VLF に有意差を認め、VLF の効果量が最も高かった。

検討課題 1 は本研究における Step1 であり、悪液質の発症率、悪液質の臨床的特徴を明らかにし、VLF が最も反応性の良い指標である可能性が示唆された。

第IV章 検討課題 2

検討課題 2 では、VLF が炎症反応と相互に関連し、悪液質の直接的な要因である体重減少に影響していると、仮説をたてた。この仮説を明らかにするために、体重減少と各測定項目の相関関係を求め、各項目に対して独立した関係をみるために偏相関係数も求めた。

1. 研究方法

対象者、測定プロトコル、測定項目は検討課題 1 と同様である。

(1) 統計学的分析

統計処理は IBM SPSS Statistics22 を用いて行った。年齢、性別、BMI、体重 (kg) の変化量 (Δ 体重: 現在の体重 - 6 か月前の体重)、がんの罹患期間、VLF、筋肉量、CRP、WBC (White Blood Cell) の関連性について Pearson の積率相関分析を実施した。また、体重減少と各項目に対して独立した関係を明らかにするために偏相関係数を求めた。有意水準は危険率 5%未満とした。

2. 結果

測定項目の相関関係については表 6 に示した。BMI と有意に相関関係にあったものは、 Δ 体重、VLF、CRP、筋肉量であった ($p < 0.05$)。VLF は CRP、筋肉量、脂肪量と有意に相関関係にあったが、CRP と筋肉量に有意な関係性は認められなかった ($r = -0.16$, $p = 0.18$)。

表 5：各測定項目の相関関係

	年齢	BMI	Δ体重	がん罹患期間	CRP	WBC	筋肉量	脂肪量	VLF
年齢	1	0.16	0.01	-0.197	-0.45	-0.058	-0.162	0.012	-0.006
BMI	-	1	0.236*	0.038	-0.289**	-0.166	0.232*	0.014	0.255*
Δ体重	-	-	1	-0.119	-0.277*	0.063	0.272*	-0.131	0.363**
がん罹患期間	-	-	-	1	0.228*	-0.138	-0.046	0.177	-0.184
CRP	-	-	-	-	1	0.178	-0.161	0.282*	-0.573**
WBC	-	-	-	-	-	1	0.042	-0.066	-0.039
筋肉量	-	-	-	-	-	-	1	0.030	0.263*
脂肪量	-	-	-	-	-	-	-	1	-0.327**
VLF									1

VLF：Very Low Frequency、CRP：C-reactive protein、BMI：Body Mass Index、WBC：White Blood Cell、Δ体重（測定時体重－6 か月前の体重）

（Pearson の相関分析* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ ）

全症例の入院時データの相関関係を表 6 に示した。

表 6： VLF、CRP、筋肉量、BMI の偏相関係数

	VLF	CRP	筋肉量	BMI	Δ体重
VLF	1	-0.56**	0.27*	0.28*	0.36**
CRP	—	1	-0.16	-0.31**	-0.26*
筋肉量	—	—	1	0.28*	0.27**
BMI	—	—	—	1	0.25*
Δ体重	—	—	—	—	1

VLF：Very Low Frequency、CRP：C-reactive protein、BMI：Body Mass Index

(Pearson の相関分析*p<0.05、**p<0.01)

悪液質に関連する因子と VLF の偏相関係数を表 7 に示した。悪液質の直接的な原因でもある体重減少と他の全ての因子との間に有意な関連を示す結果となった。さらに、VLF と CRP、VLF と体重減少の関連が強いことが示唆された。VLF は CRP (p<0.01)、筋肉量 (p<0.05)、BMI (p<0.05)、Δ 体重 (p<0.01) と関連を示し CRP は BMI (p<0.01)、Δ 体重 (p<0.05) と関連を示し、筋肉量は BMI (p<0.05)、Δ 体重 (p<0.05) と関連を示した。

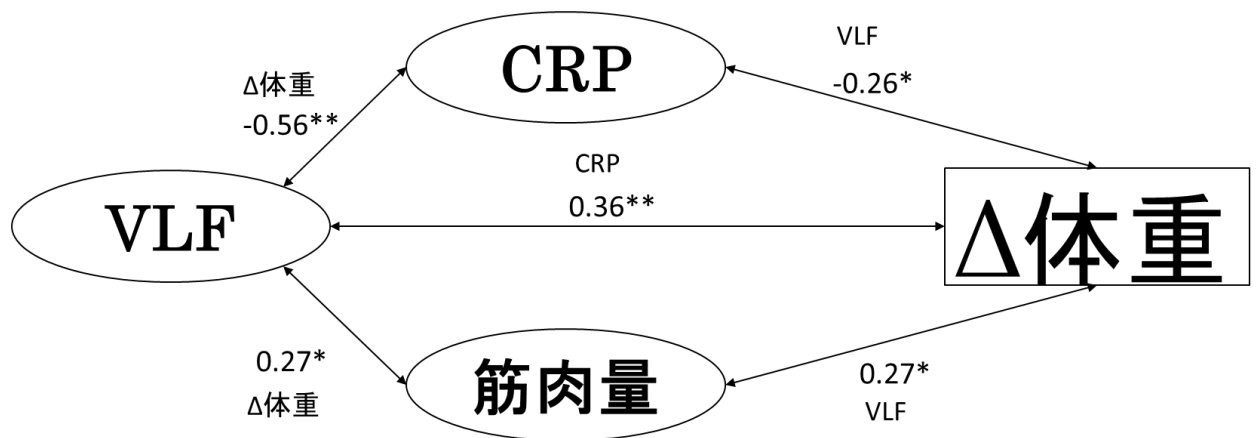


図 7：モデル中の偏相関係数

(有意確率 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$)

偏相関係数と各因子の関連図を図 7 に示した。双方向の矢印の中央に位置する数字が偏相関係数であり、偏相関係数に隣接する因子が制御変数である。VLF と CRP の偏相関係数が最も高く (偏相関係数: -0.56)、VLF と Δ体重の偏相関係数も高い (偏相関係数: 0.36)。VLF が炎症反応である CRP と体重減少に関連していることが本研究結果より明らかとなった。体重減少と最も相関が強かったのが VLF (偏相関係数: 0.36) であった。

3. 考察

本研究では、VLF と CRP、筋肉量、BMI、 Δ 体重の関係について相関分析を実施した。さらに、背景にある交絡の影響を取り除くために 2 変数間の偏相関係数を求めた。

VLF と CRP に有意な相関関係を認めた（偏相関係数：-0.56）。自律神経機能と炎症反応には関連が認められているが、心拍変動解析指標の中で特に VLF は IL-6 と CRP との関連が強い(Janszky et al., 2004; Lampert et al., 2008)。迷走神経活動の亢進は VLF を向上し、迷走神経を刺激することによってマウスの炎症反応が抑制される(Borovikova et al., 2000)。迷走神経刺激が NF- κ B の核内移行を妨げ、TNF- α 等の炎症性サイトカインの産生を抑制する(Andersson & Tracey, 2012)。迷走神経が炎症反応を負に制御するメカニズムが明らかになり、自律神経機能による免疫制御の細胞・分子基盤が示された(Suzuki, 2016)。迷走神経が興奮することで、脾臓に投射する迷走神経節後線維（脾神経）からノルアドレナリンが放出され、その刺激を受けて一部の T 細胞からアセチルコリンが分泌される。T 細胞由来のアセチルコリンは、ニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 7$ サブユニット ($\alpha 7$ nAChR) を介してマクロファージからの炎症性サイトカインの産生を抑制する（図 8）。

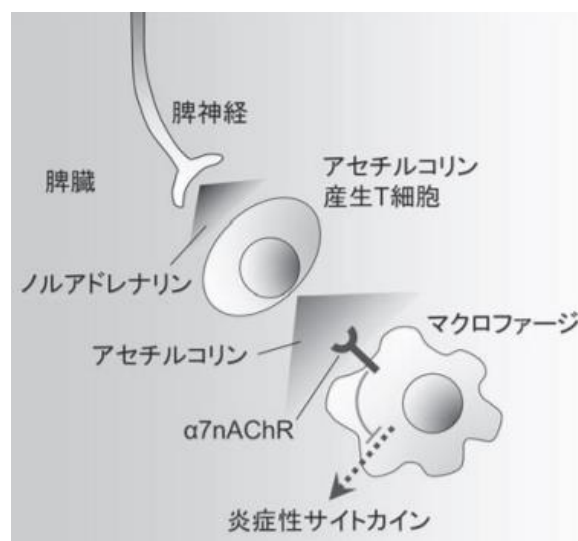


図 8：迷走神経による炎症の制御(Suzuki, 2016)

アセチルコリンによる抗炎症作用が発見される一方で、交感神経系あるいは、ノルアドレナリンが炎症疾患の病態に関与することが示唆されている(Bellinger et al., 2008)。

VLF と筋肉量に有意な相関関係を認めた（偏相関係数：0.27）。筋活動時の交感神経活性が大きい者は筋肉量が多い(Seals, 1989)。自律神経機能の低下は筋緊張亢進、血管収縮を惹起し筋内血流の低下を惹起するため筋萎縮を生じる可能性がある(Cohen et al., 2015)。また、計算課題等のストレス負荷時の僧帽筋の硬度は増加し、血流は減少した(Naoko, Prof. , & Shigeru) , n.d.)と報告されていることから、がん告知やがん治療によるストレス(Cheung et al., 2010)によって筋組織の血流は減少し、筋萎縮をきたす可能性が考えられる。

交感神経の興奮はアドレナリンの分泌を促進すると共に、肝臓の交感神経を興奮させてグリコーゲン分解と糖新生を促進し、血糖を上昇させることが報告されている(Yamano et al., 2001)。しかし、がん悪液質患者の場合は交感神経の過剰興奮によってエネルギー消費が増大し体重減少をきたしてしまう可能性が示唆されている(von Haehling & Anker, 2015)。

VLF と Δ 体重に有意な相関関係を認めた(偏相関係数: 0.36)。自律神経機能は、食欲やエネルギー代謝の調節に深く関わり、生体の体重を一定範囲に保つ上で重要な役割を果たしている(Amano, Kanda, Ue, & Moritani, 2001)。自律神経機能障害のある者は消化管運動の発生が阻害され、体重減少をきたすことがあると報告されている(DeBoer et al., 2007)。自律神経機能障害が糖新生を亢進させ、筋組織の分解に働き(P. Y. T. Wang et al., 2008)、自律神経機能障害を有する患者は、主に交感神経活動の異常が体重減少に影響している(von Haehling & Anker, 2010)。迷走神経の活性は VLF を向上させるが、交感神経の活性は VLF を低下させることが報告されている(Akselrod et al., 1981)。褐色脂肪細胞(Brown adipose tissue: BAT) は交感神経系を介する熱産生に深く関わっている組織である(Hansen et al., 2003)。BAT は交感神経によって支配される熱産生臓器であることから、交感神経系の活性化によりエネルギー代謝亢進を担っていると考えられる(Hansen et al., 2003)。したがって、VLF が低下することで交感神経活動が亢進し、エネルギー代謝亢進が惹起されたのではないかと考える。その結果、VLF と Δ 体重に関連があったのではないかと考える。自律神経機能障害に加え、CRP と筋肉量も体重減少に相互に関連していると考ええる。

3. 検討課題 2 のまとめ

検討課題 2 では、VLF と CRP、筋肉量、BMI、 Δ 体重の関係について相関分析を実施した。そして、独立した相関関係を明らかにするために偏相関係数を求めた。その結果、偏相関において CRP と筋肉量以外は全て有意差をもって関連していた。さらに、VLF が CRP と体重減少と強く関連しているということが明らかとなった。

検討課題 2 は本研究における Step2 であり、VLF が最も体重減少と関連が強いという仮説を明らかにした。これは、VLF が炎症反応や筋肉量と相互に関連したため、総合的に体重減少と強い相関関係を認めていたと考える。以上の検討課題 2 を踏まえて、検討課題 3 では、VLF が実際に後続の悪液質の発症に与える影響があるのかを検証する。

第Ⅴ章 検討課題 3

検討課題 2 では、VLF が CRP と関連が強く、体重減少に影響を与えていることが明らかとなった。しかし、VLF を評価することで将来的な悪液質の発症を予測できるかどうかは不明である。検討課題 3 では、退院時の自律神経機能（VLF）が退院 6 か月後の悪液質の有無に与える影響を明らかにする。VLF は 6 か月後の悪液質発症に影響を与えており、退院時の VFL が低い方が悪液質を発症しやすいと仮説をたてた。

1. 研究方法

（1）対象

対象は 2015 年 2 月から 2016 年 2 月に浜松医科大学医学部附属病院を退院した患者であり、退院時の自律神経機能評価を完遂できた 42 名のうち、退院 6 か月後に悪液質の評価と身体組成の評価を完遂できた 30 名が悪液質のリスク比の解析の対象となった。

（2）測定プロトコル

悪液質の評価については、患者が主科の 6 か月外来診察後にリハビリテーション室に来室するように主治医に依頼し、同意が得られた患者を対象に測定を実施した。悪液質の評価方法及び身体組成の評価方法については検討課題 1 と同じである。検討課題 3 の患者プロトコルを図 8 に示した。

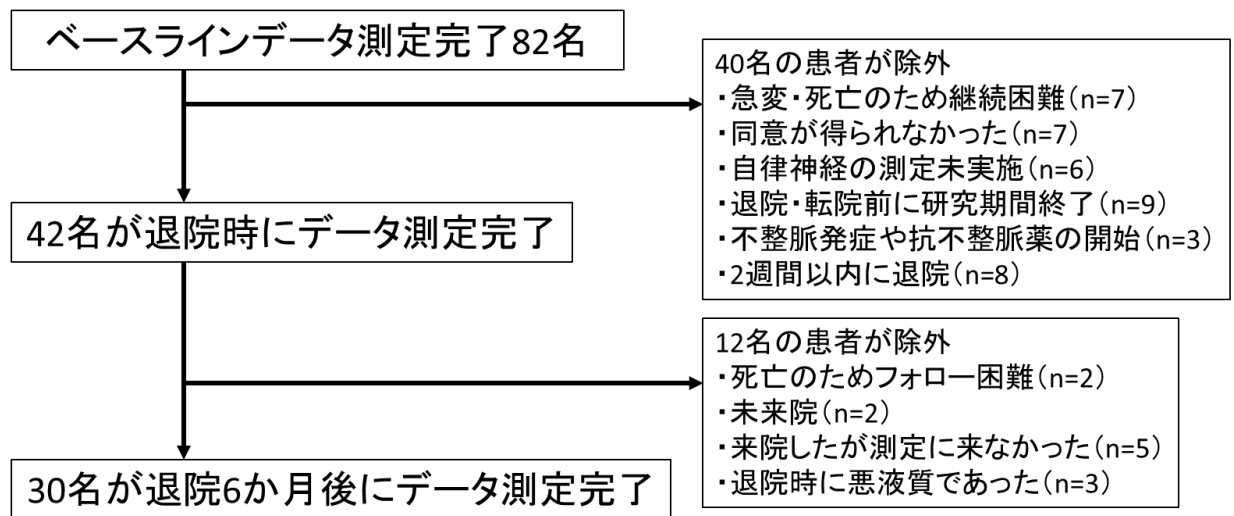


図 9：検討課題 3 の患者プロトコル

（3）統計学的分析

退院時の自律神経機能評価を完遂し、退院 6 か月後に悪液質の評価と身体組成の評価を完遂できた 30 名について、退院 6 か月後の悪液質の有無を従属変数、がんの罹患期間と転移の有無、VLF、CRP、BMI、理学療法介入率、筋肉量を独立変数としロジスティック回帰分析を行った。また、ロジスティック回帰分析の結果はオッズ比を変化量で累乗し(対馬栄輝, 2010)、VLF が 100 変化する際のオッズ比を算出した。

2. 結果

表 7：対象者の基本情報

項目		平均値±標準偏差 or 人数(割合) n=30
年齢(歳)		60±9
性別(男性)		19(63.3%)
診断	口腔がん	8(26.7%)
	咽頭がん	11(37.7%)
	喉頭がん	7(23.3%)
	急性白血病	2(6.7%)
	多発性骨髄腫	2(6.7%)
遠隔転移あり		15(50.0%)
がん罹患期間(月)		7.4±3.8(6.0～8.8)
カッコ内は 95%信頼区間		
理学療法介入率(%)		87.1±9.2
VLF(msec ² /Hz)		962.17±173
BMI(kg/m ²)		18.2±3.1
CRP(mg/dl)		2.9±2.0
筋肉量(kg)		17.8±2.1
脂肪量(kg)		16.9±4.4

VLF：Very Low Frequency、CRP：C-reactive protein、BMI：Body Mass Index、理学療

法介入率：入院中の理学療法介入日数/入院中の平日の数で算出した割合

退院 6 か月後にデータ測定が完了した 30 例の退院時基本情報を表 8 に示した。

表 8：退院時評価項目における pearson の相関係数

	年齢	理学療法介入率	BMI	がん罹患期間	筋肉量	脂肪量	VLF	CRP
年齢	1	0.022	0.081	0.103	-0.112	0.058	-0.050	0.125
理学療法介入率	-	1	0.047	-0.245	0.160	0.099	0.233	-0.089
BMI	-	-	1	0.029	0.224	0.208	0.294*	0.119
がん罹患期間	-	-	-	1	-0.197	0.091	0.217	0.123
筋肉量	-	-	-	-	1	0.184	0.063	0.122
脂肪量	-	-	-	-	-	1	0.106	-0.209
VLF	-	-	-	-	-	-	1	0.098
CRP	-	-	-	-	-	-	-	1

VLF：Very Low Frequency、CRP：C-reactive protein、BMI：Body Mass Index

(Pearson の相関分析* $p < 0.05$)

退院 6 か月後にデータ測定が完了した 30 例の退院時評価項目における相関係数を表 9 に示した。

表 9：退院 6 か月後の悪液質の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析

	有意確率 (p)	95%信頼区間		OR
		下限	上限	
罹患期間(月)	0.885	0.885	1.375	1.019
VLF	0.049	0.908	0.991	1.819
転移	0.162	0.500	1.392	1.677
理学療法介入率	0.773	0.934	1.279	0.961
BMI	0.099	0.502	1.078	1.009
筋肉量	0.060	0.866	1.011	1.110
CRP	0.113	0.738	1.199	0.793

VLF：Very Low Frequency、CRP：C-reactive protein、BMI：Body Mass Index

OR：Odds Ratio

退院時 VLF、転移の有無、がんの罹患期間、理学療法介入率、BMI、筋肉量、CRP を独立変数とし、6 か月後の悪液質の有無を従属変数としたロジスティック回帰分析の結果を表 10 に示した。VLF のオッズ比の解釈を容易にするため、VLF が 100 (msec²/Hz) 変化した際の倍率を表 10 に示した（オッズ比を 100 乗し、小数点第四位を四捨五入した値を表に示した）。

罹患期間 (p=0.885) と転移の有無 (p=0.162)、理学療法介入率 (p=0.773)、BMI (p=0.099)、筋肉量 (p=0.060)、CRP (p=0.113) は関連が認められなかった。

3. 考察

退院 6 か月後の悪液質発症の有無の予測因子に、退院時の VLF が抽出された ($p<0.05$)。悪液質の患者は自律神経機能障害が生じている (Bruera et al., 1986; Walsh & Nelson, 2002)。迷走神経の活性は VLF を向上させるが、交感神経の活性は VLF を低下させることが報告されている (Akselrod et al., 1981)。迷走神経活動はニコチン受容体を通して炎症サイトカインの分泌を抑制し、抗炎症サイトカインの産生・分泌を促進する (Johnston & Webster, 2009)。交感神経活動はアドレナリン受容体を通して炎症性サイトカイン合成と分泌を促進する (Pavlov et al., 2006)。IL-6 や TNF- α などの炎症性サイトカインは、交感神経系を刺激する視床下部下垂体副腎軸を活性化すると報告されている (Elenkov et al., 2000)。交感神経の興奮はアドレナリンの分泌を促進すると共に、肝臓の交感神経を興奮させてグリコーゲン分解と糖新生を促進し、血糖を上昇させることが報告されている (Yamano et al., 2001)。さらに、がん悪液質患者の場合は交感神経の過剰興奮によってエネルギー消費が増大し体重減少をきたす可能性が示唆されている (von Haehling & Anker, 2015)。

自律神経機能の低下は筋緊張亢進、血管収縮を惹起し筋内血流の低下を惹起するため筋萎縮を生じる可能性がある (Cohen et al., 2015)。筋肉量はがん患者の独立した予後因子であり (Martin et al., 2013)、筋肉量の維持が生存期間を延長する可能性が示唆されている (Zhou et al., 2010)。自律神経機能は、食欲やエネルギー代謝の調節に深く関わり、筋肉量や生体の体重を一定範囲に保つ上で重要な役割を果たしている (Amano et al., 2001)。自律神経機能障害が生じることで、糖新生を亢進させ、筋組織の分解に働き (P. Y. T. Wang et al., 2008)、自律神経機能障害を有する患者は、主に交感神経活動の異常が体重減少に影響している (von Haehling & Anker, 2010)。

生体において作用が働くとき、同時に必ず反作用が働き、両者がバランスをとることで生体の恒常性が保たれると言われており、全身性炎症反応 (Systemic Inflammatory Response Syndrome : SIRS) /抗炎症反応 (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome : CARS) の概念が提唱された。がん悪液質は、生体の恒常性維持の制御能力を超えた過剰な慢性炎症の状態にあるとされ、がん悪液質と敗血症は病態生理学的には同一であると認識されている。さらに、急性期以降の、中・長期的な恒常性の破綻により、徐々に体重減少をきたすことも報告されている。検討課題 3 では、VLF が悪液質発症の予測因子となったことにより、VLF が生体の恒常性維持の制御能力と関連があると考えた。

心拍変動解析指標の中で特に VLF は IL-6 と CRP との関連が強い (Janszky et al., 2004; Lampert et al., 2008) とされている。末期がん患者における体重減少はがん患者の予後の独立した因子となっており、全身炎症は腫瘍増殖を惹起し予後に影響を与える可能性がある (Pedersen, 2009) と報告されている。全身炎症の指標である modified Glasgow prognostic score (mGPS) と頭頸部がんの予後を検討した報告によると、mGPS が上昇する毎に、予

後が悪化したと報告している(Matsuzuka et al., 2016)。mGPS の判定は、高 CRP 血症 ($\text{CRP} > 1.0 \text{ mg/dl}$) と低アルブミン血症 ($\text{Alb} < 3.5 \text{ g/dl}$) を共に認めるものを mGPS2、高 CRP 血症のみを認めるものを mGPS1、どちらも認めないものを mGPS0 としている。

以上より、退院時の自律神経機能低下は炎症反応や筋肉量と関連し、退院 6 か月後の悪液質の発症に影響している可能性がある。また、CRP は慢性炎症の亢進によっても増加するが、主に急性の局所的な炎症によっても増加する(Thayer.J.F. & Fischer.J.E., 2008)。VLF は持続的な自律神経機能により変化するため、急性炎症よりも慢性炎症と関連すると考えられる。よって、体重減少には急性炎症よりも慢性炎症が影響する(K. C. Fearon, 1992) ことが考えられ、CRP よりも VLF に有意な関連を認めたと考える。

悪液質に対する早期から適切なマネジメントを実施することが、限られた余命の間の全身倦怠感などの症状や身体機能の低下を生じさせないうえで重要である(K. C. H. Fearon, Glass, & Guttridge, 2012)。したがって、予防医学的な観点において、退院時に VLF を評価することに意味があると考ええる。

ロジスティック回帰分析中の VLF の Odds ratio が 1.819 倍であった ($p < 0.05$)。これは、退院時の VLF が 100 (msec^2/Hz) 減少したときに 1.819 倍、6 か月後に悪液質を発症しやすくなると解釈することができる。

4. 検討課題 3 のまとめ

検討課題 3 では、退院時の VLF が 100 減少すると退院 6 か月後に悪液質である確率が 1.819 倍という結果であった。検討課題 3 が明らかになることで、退院時の VLF を測定することで 6 か月後の悪液質発症のリスクを把握することができる可能性を示唆した。

検討課題 3 は本研究における Step3 であり、VLF が将来的な悪液質の発症に影響することが示唆された。

5. 全体考察

本研究は長期の治療と医学的管理が特に重要となる頭頸部がん、造血器腫瘍の患者を対象に研究を実施した。検討課題 1 より、悪液質の発症率は 24.4%であった。終末期がん患者全体の 70%程度ががん悪液質あるいは体重減少をきたしており(Muscaritoli et al., 2015)、化学療法治療中の悪性リンパ腫患者では 31%、胃がん患者では 87%が悪液質であったと報告している(Dewys et al., 1980)。先行研究(Muscaritoli et al., 2015)では進行期がんのみを対象としていたのに対して、本研究での進行期がん患者の割合が 18.2%と少なかったため悪液質の割合が少なかったと考察する。入院時の評価で、悪液質と悪液質のない群を比較したところ、VLF が最も群間差の効果量が大きかった ($p<0.05$)。また、検討課題 2 の結果より CRP と VLF に相関関係が認められたことから、悪液質と VLF の関係に炎症反応の関与も示唆された。先行研究においても、心拍変動解析指標の中で特に VLF は IL-6 と CRP との関連が強い(Janszky et al., 2004; Lampert et al., 2008)と報告されている。検討課題 3 の結果より、退院時の VLF が 6 か月後の悪液質発症の有無の予測因子であった。悪液質における筋萎縮のメカニズムであるサイトカインや蛋白質分解誘導因子の関与(Junichi et al., 2015)が考えられる。退院時に VLF を評価することは、悪液質予防の観点からも重要であると考ええる。

また、悪液質による筋力低下や ADL 能力の低下、QOL の低下が報告されている(Martin et al., 2013; Vigano et al., 2004)。したがって、退院時の VLF を評価することで、悪液質に続発する ADL や QOL 低下を考慮することも重要であると考ええる。

悪液質に対する早期から適切なマネジメントを実施することが、限られた余命の間の全身倦怠感などの症状や身体機能の低下を生じさせないうえで重要である(K. C. H. Fearon et al., 2012)。したがって、理学療法士が退院時に自律神経機能の評価することは、6 か月後の悪液質発症を予測するのに有用であり、退院後の運動指導等に寄与できる可能性がある。また、VLF と身体活動量には強い関連があり、身体活動の増加は慢性炎症を抑制すると報告されている(Hallman et al., 2017)。さらに、ヒトにおける運動による炎症抑制効果に、自律神経機能の変化が仲介する(Jae et al., n.d.)。したがって、退院後の生活をマネジメントし、身体活動量を向上させるような理学療法介入を行うことで VLF が増加し、悪液質の発症を予防できると考える。VLF に対する運動介入研究では、50 歳以上の健常成人 80 例に対して 4 か月間の有酸素運動トレーニング（最大酸素摂取量の 60%以上の運動強度で 30 分の有酸素運動）によって VLF が 1590 から 1830 まで増加したと報告している(Hallman et al., 2017)。

以上より、入院時や入院経過中等に自律神経機能の評価を行うことで理学療法プログラムの立案や悪液質の状態を定量的に評価するのに有用なのではないかと考える。今後は、理学療法介入によって VLF を低下させないことが重要であり、理学療法介入方法や自律神経機能評価の適切なタイミング等を検証していくことが課題であると考ええる。

第Ⅵ章 統括

統括では、本研究の成果と理学療法への応用、博士研究の限界と今後の発展及び課題について述べる。

1. 博士研究で得られた成果

検討課題 1 によって、本国における急性期病院入院中の頭頸部がん、造血器腫瘍患者の悪液質の発症率が 24.4%であることが明らかとなった。また、悪液質とそうでない患者群の臨床的特徴も明らかにした。その結果、自律神経機能の指標である VLF が最も悪液質の発症において反応性が良いことが示唆された。検討課題 1 が明らかになったことで、定量的に悪液質をスクリーニングする評価指標として応用できる可能性を示唆した。

検討課題 2 によって、VLF が炎症、体重減少と相互に関連している可能性を示唆した。これまで、悪液質は炎症反応と筋肉量減少と関連があるとされてきたが、自律神経機能を含めた関係を示したのは本研究の新規性である。さらに、VLF は全ての悪液質関連因子と有意な相関関係にあり、悪液質との密接な関係も示唆された。したがって VLF は悪液質を評価する指標として妥当であることが明らかとなった。

検討課題 3 によって、がん患者の VLF が 6 か月後の悪液質発症に関連することが明らかとなった。したがって、VLF はがん理学療法分野において悪液質を予測できる新たな評価指標となる可能性を示唆した。

2. 理学療法への応用

本研究はがん患者の QOL を著しく脅かす「悪液質」という病態を解決する新たな理学療法指標を開発する研究の一部である。悪液質の評価はこれまで、理学療法士が単独で評価が困難な CT 検査での筋肉量評価や採血による炎症所見の評価が主であった。本研究にてメインアウトカムとした自律神経機能 (VLF) はコメディカルでも測定することができ、侵襲や放射線の暴露等を伴わない安全は評価である。理学療法士が測定可能な評価指標であることで理学療法に応用可能であると考ええる。また、検討課題 1 より、VLF が悪液質の発症において反応性の良い指標であることも示唆された。そして、検討課題 2 を通して、VLF が炎症反応と相互に関連し体重減少に影響していることが示唆された。

現在、がん悪液質に対する介入方法の 1 つに有酸素運動である自転車エルゴメータ等の運動療法が挙げられている。しかし、がん悪液質患者に対する運動の効果を判定する指標は確立されていない。筋肉量や炎症所見は従来、効果判定として使用されてきたが、より反応性の良い指標として VLF が期待されると考える。これは検討課題 1 の結果からも推察できる。さらに、検討課題 3 より、退院時の VLF が 100 (msec²/Hz) 減少したときに 1.819 倍、6 か月後に悪液質を発症しやすくなることが示唆された。つまり、副交感神経活動を亢進させ、交感神経活動を抑制することで悪液質発症を予防できる可能性を示唆した。VLF を評

価することで、がん悪液質の発症リスクを予測することができる。そして、VLFを増加させることで悪液質の発症を予防することが理学療法に求められると考える。先行研究では、VLFと身体活動量には強い関連があり、身体活動の増加は慢性炎症を抑制すると報告されている。したがって、理学療法介入によって身体活動量を向上することができれば、VLFが増加しがん悪液質の発症を予防できる可能性がある。

3. 博士研究の限界

本研究では入院時の測定完了者が82名であったのに対して、退院時は42名、退院6か月後は30名であった。最終フォローアップまでに合計52名のドロップアウト症例が生じた。肺がん患者に対する運動介入研究において12週間のフォローアップ中に70名中27名がドロップアウトしている(Janssen, Abbink, Lindeboom, & Vliet Vlieland, 2017)。また、肺がん患者のウォーキングの効果を検討した研究では111名中56名がドロップアウトしている(Chen, Tsai, Wu, Lin, & Lin, 2016)。したがって本研究でのドロップアウト症例数は先行研究と同程度であり妥当であったと捉える。

4. 研究成果の整理

以下に博士研究で得られた成果をまとめ、結論とする。

研究成果①

入院中のがん患者82名のうち20名ががん悪液質を発症しており、博士研究対象者における悪液質発症率は24.4%であった。悪液質がある患者は、悪液質のない患者と比べて有意にCRPが高く、筋肉量とBMI、VLFは低いという特徴を示した。

研究成果②

VLFがCRPと筋肉量、体重減少と直線的な相関関係があることが示唆された。

研究成果③

退院時のVLFが退院6か月後の悪液質発症の有無の予測因子として挙げられた。悪液質でないがん患者の退院時のVLFが100 (msec²/Hz) 減少したときに1.819倍、6か月後に悪液質を発症しやすくなることが示唆された。

5. 今後の課題と展望

博士研究では、がん細胞やがん治療に伴う炎症を要因としたがん細胞誘発性体重減少に着目したが、栄養状態を考慮したがん関連体重減少は考慮していない。今後の課題は、炎症状態及び食事摂取とエネルギー消費のバランスを統合した悪液質の要因を検討していくことである。

今後は理学療法士が運動療法等によって VLF を改善（増加）させることを検証していくことが重要であると考ええる。また、がん患者における VLF の数値としての意味や臨床的に意義のある最小変化量等を解明していくことが今後の課題であると考ええる。そして、悪液質という病態を事前に評価しながら、運動能力を維持することや QOL の高い生活が送れるように援助することが、今後のがん理学療法分野に期待されると考える。

第Ⅶ章 謝辞

博士論文を作成するにあたり、多くの方々のご支援とご指導を頂きましたことを、この場をお借りして感謝申し上げます。

聖隷クリストファー大学の学部生から博士前期課程、博士後期課程とご指導いただいた西田祐介教授には9年間にわたり多大なご支援を頂き、学術面のみならず公私ともにご指導を頂きましたこと感謝申し上げます。西田先生のご指導は、私の理学療法に対する考えの基盤となっており、博士課程への進学を決意できたのも西田先生のご支援があったからだと感じております。

博士論文の作成に丁寧なご指導を頂きました有菌信一教授には、論文の体裁から統計手法まで、論文の全域に渡り未熟な私に分かりやすくご指導していただき深く感謝申し上げます。有菌先生のご指導により研究データの扱いや解釈に深みができ、博士研究論文としての質が向上したと感じております。

大城昌平教授と矢倉千昭教授には論文全体の整合性や妥当性についてご指導をいただき、論文に一貫性が生まれました。誠にありがとうございました。

論文審査において、藤本教授、新宮教授、柴本教授にご指導いただけましたことを誠に感謝いたします。

そして、浜松医科大学医学部附属病院リハビリテーション部のスタッフの皆さまには公私ともに多大なるご協力を賜り、恵まれた職場環境のなかであったからこそその充実した博士課程であったと感じます。

第四章 引用文献

- Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Berger, A. C., & Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science (New York, N.Y.)*, 213(4504), 220–2.
- Amano, M., Kanda, T., Ue, H., & Moritani, T. (2001). Exercise training and autonomic nervous system activity in obese individuals. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(8), 1287–91.
- American Cancer Society. (2016). Cancer Facts & Figures 2016. *Cancer Facts & Figures 2016*, 1–9.
- Andersson, U., & Tracey, K. J. (2012). Reflex principles of immunological homeostasis. *Annual Review of Immunology*, 30, 313–35.
- Andreas, S., Anker, S. D., Scanlon, P. D., & Somers, V. K. (2005). Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest*, 128(5), 3618–24.
- Aoyagi, T., Terracina, K. P., Raza, A., Matsubara, H., & Takabe, K. (2015). Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol*, 7(4).
- Argilés, J. M., Alvarez, B., & López-Soriano, F. J. (1997). The metabolic basis of cancer cachexia. *Medicinal Research Reviews*, 17(5), 477–98.
- Baracos, V. E., Reiman, T., Mourtzakis, M., Gioulbasanis, I., & Antoun, S. (2010). Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(4), 1133S–1137S.
- Barber, M. D., Fearon, K. C., Tisdale, M. J., McMillan, D. C., & Ross, J. A. (2001). Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia. *Nutrition and Cancer*, 40(2), 118–24.

- Battipaglia, I., Barone, L., Mariani, L., Infusino, F., Remoli, R., Careri, G., ... Crea, F. (2010). Relationship between cardiac autonomic function and sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillators. *Europace : European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology : Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 12(12), 1725–31.
- Bazzan, A. J., Newberg, A. B., Cho, W. C., & Monti, D. A. (2013). Diet and nutrition in cancer survivorship and palliative care. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*, 2013, 917647.
- Bellinger, D. L., Millar, B. A., Perez, S., Carter, J., Wood, C., ThyagaRajan, S., ... Lorton, D. (2008). Sympathetic modulation of immunity: Relevance to disease. *Cellular Immunology*, 252(1–2), 27–56.
- Blum, D., Omlin, A., Baracos, V. E., Solheim, T. S., Tan, B. H. L., Stone, P., ... European Palliative Care Research Collaborative. (2011). Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 80(1), 114–44.
- Borovikova, L. V, Ivanova, S., Zhang, M., Yang, H., Botchkina, G. I., Watkins, L. R., ... Tracey, K. J. (2000). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 405(6785), 458–62.
- Bozzetti, F., Arends, J., Lundholm, K., Micklewright, A., Zurcher, G., Muscaritoli, M., & ESPEN. (2009). ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 28(4), 445–54.
- Bruera, E., Chadwick, S., Fox, R., Hanson, J., & MacDonald, N. (1986). Study of cardiovascular autonomic insufficiency in advanced cancer patients. *Cancer Treatment Reports*, 70(12), 1383–7.
- Chauhan, A., Sequeria, A., Manderson, C., Maddocks, M., Wasley, D., & Wilcock, A. (2012). Exploring autonomic nervous system dysfunction in patients with cancer cachexia: a pilot study. *Autonomic Neuroscience : Basic & Clinical*, 166(1–2), 93–5.

- Chen, H.-M., Tsai, C.-M., Wu, Y.-C., Lin, K.-C., & Lin, C.-C. (2016). Effect of walking on circadian rhythms and sleep quality of patients with lung cancer: a randomised controlled trial. *British Journal of Cancer*, *115*(11), 1304–1312.
- Cheung, W. W., Paik, K. H., & Mak, R. H. (2010). Inflammation and cachexia in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, *25*(4), 711–24.
- Chiang, J.-K., Kuo, T. B. J., Fu, C.-H., & Koo, M. (2013). Predicting 7-day survival using heart rate variability in hospice patients with non-lung cancers. *PloS One*, *8*(7), e69482.
- Cohen, S., Nathan, J. A., & Goldberg, A. L. (2015). Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nature Reviews. Drug Discovery*, *14*(1), 58–74.
- Crosswell, A. D., Lockwood, K. G., Ganz, P. A., & Bower, J. E. (2014). Low heart rate variability and cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*, *45*, 58–66.
- DeBoer, M. D., Zhu, X. X., Levasseur, P., Meguid, M. M., Suzuki, S., Inui, A., ... Marks, D. L. (2007). Ghrelin treatment causes increased food intake and retention of lean body mass in a rat model of cancer cachexia. *Endocrinology*, *148*(6), 3004–12.
- Dewys, W. D., Begg, C., Lavin, P. T., Band, P. R., Bennett, J. M., Bertino, J. R., ... Tormey, D. C. (1980). Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *The American Journal of Medicine*, *69*(4), 491–7.
- Electrophysiology, T. F. of the E. S. of C. the N. A. S. of P. (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, *93*(5), 1043–65.
- Elenkov, I. J., Wilder, R. L., Chrousos, G. P., & Vizi, E. S. (2000). The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacological Reviews*, *52*(4), 595–638.

- Endo, Y. (1989). Induction of histidine and ornithine decarboxylase activities in mouse tissues by recombinant interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Biochemical Pharmacology*, 38(8), 1287–92.
- Esper, D. H., & Harb, W. A. (2005). The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutrition in Clinical Practice : Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 20(4), 369–76.
- Evans, W. J., Morley, J. E., Argilés, J., Bales, C., Baracos, V., Guttridge, D., ... Anker, S. D. (2008). Cachexia: a new definition. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 27(6), 793–9.
- Fearon, K. C. (1992). The Sir David Cuthbertson Medal Lecture 1991. The mechanisms and treatment of weight loss in cancer. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 51(2), 251–65.
- Fearon, K. C. H., Glass, D. J., & Guttridge, D. C. (2012). Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metabolism*, 16(2), 153–66.
- Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., ... Baracos, V. E. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet. Oncology*, 12(5), 489–95.
- Gärtner, S., Krüger, J., Aghdassi, A. A., Steveling, A., Simon, P., Lerch, M. M., & Mayerle, J. (2016). Nutrition in Pancreatic Cancer: A Review. *Gastrointestinal Tumors*, 2(4), 195–202.
- Gioulbasanis, I., Georgoulas, P., Vlachostergios, P. J., Baracos, V., Ghosh, S., Giannousi, Z., ... Georgoulas, V. (2011). Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancer patients: interrelations and associations with prognosis. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 74(3), 516–20.
- Gould, D. W., Lahart, I., Carmichael, A. R., Koutedakis, Y., & Metsios, G. S. (2013). Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 4(2), 111–24.

- Guidelines, American, T. N., & Guidelines. (1996). Guidelines Heart rate variability. *European Heart Journal*, 17, 354–381.
- Gupta, D., Lammersfeld, C. A., Burrows, J. L., Dahlk, S. L., Vashi, P. G., Grutsch, J. F., ... Lis, C. G. (2004). Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(6), 1634–8.
- Gupta, D., Lammersfeld, C. A., Vashi, P. G., King, J., Dahlk, S. L., Grutsch, J. F., & Lis, C. G. (2008). Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer*, 8, 249.
- Hallman, D. M., Holtermann, A., Sogaard, K., Krstrup, P., Kristiansen, J., & Korshøj, M. (2017). Effect of an aerobic exercise intervention on cardiac autonomic regulation: A worksite RCT among cleaners. *Physiology & Behavior*, 169, 90–97.
- Hansen, K. R., Krasnow, S. M., Nolan, M. A., Fraley, G. S., Baumgartner, J. W., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2003). Activation of the sympathetic nervous system by galanin-like peptide—a possible link between leptin and metabolism. *Endocrinology*, 144(11), 4709–17.
- Herrera, N. A., Jesus, I., Shinohara, A. L., Dionísio, T. J., Santos, C. F., & Amaral, S. L. (2016). Exercise training attenuates dexamethasone-induced hypertension by improving autonomic balance to the heart, sympathetic vascular modulation and skeletal muscle microcirculation. *Journal of Hypertension*, 34(10), 1967–76.
- Irwin, M. R., & Cole, S. W. (2011). Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nature Reviews. Immunology*, 11(9), 625–32.
- Jae, S. Y., Heffernan, K. S., Yoon, E. S., Lee, M.-K., Fernhall, B., & Park, W. H. (n.d.). The inverse association between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein is mediated by autonomic function: a possible role of the cholinergic antiinflammatory pathway. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, 15(9–10), 291–6.

- Janssen, S. M. J., Abbink, J. J., Lindeboom, R., & Vliet Vlieland, T. P. M. (2017). Outcomes of Pulmonary Rehabilitation After Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer Stages I to IIIa. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 37(1), 65–71.
- Janszky, I., Ericson, M., Lekander, M., Blom, M., Buhlin, K., Georgiades, A., & Ahnve, S. (2004). Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart disease. *Journal of Internal Medicine*, 256(5), 421–8.
- Joanne Fucile. (1992). Functional Rehabilitation in Cancer Care. *Seminars in Oncology Nursing*, 8(3), 186–189.
- Johnston, G. R., & Webster, N. R. (2009). Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve. *British Journal of Anaesthesia*, 102(4), 453–62.
- Junichi, N., Kiyoshi, T., Gq, G. B. S., Barr, I. G., Guillain, G. B. S., Igm, C., ... Takeda, K. (2015). Presented by Medical*Online, 32(2), 194–196.
- Lampert, R., Bremner, J. D., Su, S., Miller, A., Lee, F., Cheema, F., ... Vaccarino, V. (2008a). Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *American Heart Journal*, 156(4), 759.e1-7.
- Lampert, R., Bremner, J. D., Su, S., Miller, A., Lee, F., Cheema, F., ... Vaccarino, V. (2008b). Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *American Heart Journal*, 156(4), 759.e1-7.
- Lira, F. S., Antunes, B. de M. M., Seelaender, M., & Rosa Neto, J. C. (2015). The therapeutic potential of exercise to treat cachexia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 9(4), 317–24.
- Madeddu, C., Mantovani, G., Gramignano, G., Astara, G., & Macciò, A. (2015). Muscle wasting as main evidence of energy impairment in cancer cachexia: future therapeutic approaches. *Future Oncology (London, England)*.

- Makridis, C., Ekblom, A., Bring, J., Rastad, J., Juhlin, C., Oberg, K., & Akerström, G. (1997). Survival and daily physical activity in patients treated for advanced midgut carcinoid tumors. *Surgery*, 122(6), 1075–82.
- Mantovani, G. (2000). Cachexia and anorexia. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 8(6), 506–9.
- Mariani, L., Lo Vullo, S., Bozzetti, F., & SCRINIO Working Group. (2012). Weight loss in cancer patients: a plea for a better awareness of the issue. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 20(2), 301–9.
- Martin, L., Birdsell, L., Macdonald, N., Reiman, T., Clandinin, M. T., McCargar, L. J., ... Baracos, V. E. (2013). Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(12), 1539–47.
- Matsuzuka, T., Suzuki, M., Saijoh, S., Ikeda, M., Imaizumi, M., Nomoto, Y., ... Omori, K. (2016). [Assessment of Cachexia in Head and Neck Cancer Patients Based on a Modified Glasgow Prognostic Score]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 119(2), 125–8.
- Molfino, A., Formiconi, A., Rossi Fanelli, F., & Muscaritoli, M. (2014). Cancer cachexia: towards integrated therapeutic interventions. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 14(10), 1379–81.
- Murphy, K. T., & Lynch, G. S. (2012). Editorial update on emerging drugs for cancer cachexia. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 17(1), 5–9.
- Murphy, R. A., Wilke, M. S., Perrine, M., Pawlowicz, M., Mourtzakis, M., Lieffers, J. R., ... Mazurak, V. C. (2010). Loss of adipose tissue and plasma phospholipids: relationship to survival in advanced cancer patients. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 29(4), 482–7.

- Muscaritoli, M., Molfino, A., Lucia, S., & Rossi Fanelli, F. (2015). Cachexia: a preventable comorbidity of cancer. A T.A.R.G.E.T. approach. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, 94(2), 251–9.
- Naoko, N., Prof. , D. : , & Shigeru) , O. (n.d.). Effect of Psychological Pressure on Muscle Elasticity and the Function of the Autonomic Nervous System.
- Nichols, J. W., & Bae, Y. H. (2012). Odyssey of a cancer nanoparticle: from injection site to site of action. *Nano Today*, 7(6), 606–618.
- Padrão, A. I., Figueira, A. C. C., Faustino-Rocha, A. I., Gama, A., Loureiro, M. M., Neuparth, M. J., ... Ferreira, R. (2016). Long-term exercise training prevents mammary tumorigenesis-induced muscle wasting in rats through the regulation of TWEAK signalling. *Acta Physiologica*.
- Pavlov, V. A., Ochani, M., Gallowitsch-Puerta, M., Ochani, K., Huston, J. M., Czura, C. J., ... Tracey, K. J. (2006). Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(13), 5219–23.
- Pedersen, B. K. (2009). The disease of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. *The Journal of Physiology*, 587(Pt 23), 5559–68.
- Ponikowski, P., Piepoli, M., Chua, T. P., Banasiak, W., Francis, D., Anker, S. D., & Coats, A. J. (1999). The impact of cachexia on cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *European Heart Journal*, 20(22), 1667–75.
- Rieke, D. T., Ochsenreither, S., Klinghammer, K., Seiwert, T. Y., Klauschen, F., Tinhofer, I., & Keilholz, U. (2016). Methylation of RAD51B, XRCC3 and other homologous recombination genes is associated with expression of immune checkpoints and an inflammatory signature in squamous cell carcinoma of the head and neck, lung and cervix. *Oncotarget*.
- Ross, J. A., & Fearon, K. C. H. (2002). Eicosanoid-dependent cancer cachexia and wasting. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 5(3), 241–8.

- Salmiheimo, A., Mustonen, H., Stenman, U.-H., Puolakkainen, P., Kemppainen, E., Seppänen, H., & Haglund, C. (2016). Systemic Inflammatory Response and Elevated Tumour Markers Predict Worse Survival in Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *PloS One*, *11*(9), e0163064.
- Schols, A. M. W. J., Broekhuizen, R., Weling-Scheepers, C. A., & Wouters, E. F. (2005). Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *82*(1), 53–9.
- Seals, D. R. (1989). Influence of muscle mass on sympathetic neural activation during isometric exercise. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *67*(5), 1801–6.
- Skipworth, R. J. E., Stewart, G. D., Bhana, M., Christie, J., Sturgeon, C. M., Guttridge, D. C., ... Ross, J. A. (2010). Mass spectrometric detection of candidate protein biomarkers of cancer cachexia in human urine. *International Journal of Oncology*, *36*(4), 973–82.
- Spence, R. R., Heesch, K. C., & Brown, W. J. (2010). Exercise and cancer rehabilitation: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*.
- Statistics, C. (2014). Cancer statistics in japan 2014 1 4.
- Suzuki, K. (2016). Regulation of inflammatory responses by the autonomic nervous system. *Nihon Rinsho Men'eki Gakkai Kaishi = Japanese Journal of Clinical Immunology*, *39*(2), 96–102.
- Takagi, Ayaka, Yamaguti, Mitsue, Wakizaka, Shiori, Nagai, N. (2011). 若年女性の冷え感に及ぼすエネルギー摂取量、ダイエット、および体熱産生制御に関わる交感神経活動の影響. 肥満研究, *17*(2), 119–126.
- Tijerina, A. J. (n.d.). The biochemical basis of metabolism in cancer cachexia. *Dimensions of Critical Care Nursing : DCCN*, *23*(6), 237–43.
- Tisdale, M. J. (2010). Cancer cachexia. *Current Opinion in Gastroenterology*, *26*(2), 146–51.

- Toni, G., Belvederi Murri, M., Piepoli, M., Zanetidou, S., Cabassi, A., Squatrito, S., ... SEEDS study group. (2016). Physical Exercise for Late-Life Depression: Effects on Heart Rate Variability. *The American Journal of Geriatric Psychiatry : Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 24(11), 989–997.
- Vigano, A., Donaldson, N., Higginson, I. J., Bruera, E., Mahmud, S., & Suarez-Almazor, M. (2004). Quality of life and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter study. *Cancer*, 101(5), 1090–8.
- Viganò, A., Dorgan, M., Buckingham, J., Bruera, E., & Suarez-Almazor, M. E. (2000). Survival prediction in terminal cancer patients: a systematic review of the medical literature. *Palliative Medicine*, 14(5), 363–74.
- von Haehling, S., & Anker, S. D. (2010). Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 1(1), 1–5.
- von Haehling, S., & Anker, S. D. (2015). Treatment of cachexia: An overview of recent developments. *International Journal of Cardiology*, 184, 736–42.
- Walsh, D., & Nelson, K. A. (2002). Autonomic nervous system dysfunction in advanced cancer. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 10(7), 523–8.
- Wang, L.-H., & Liu, C.-F. (2007). [Activities of daily living, quality of life and related factors in cachectic gastrointestinal cancer patients]. *Hu Li Za Zhi The Journal of Nursing*, 54(3), 33–42.
- Wang, P. Y. T., Caspi, L., Lam, C. K. L., Chari, M., Li, X., Light, P. E., ... Lam, T. K. T. (2008). Upper intestinal lipids trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucose production. *Nature*, 452(7190), 1012–6.
- Weitz, G., Bonnemeier, H., Süfke, S., Wellhöner, P., Lehnert, H., & Dodt, C. (2013). Heart rate variability and metabolic rate in healthy young adults with low birth weight. *American Journal of Cardiovascular Disease*, 3(4), 239–46.

- Wood, L. J., Nail, L. M., & Winters, K. A. (2009). Does muscle-derived interleukin-6 mediate some of the beneficial effects of exercise on cancer treatment-related fatigue? *Oncology Nursing Forum*, 36(5), 519–24.
- Yamano, T., Nijima, A., Imori, S., Tsuruoka, N., Kiso, Y., & Nagai, K. (2001). Effect of L-carnosine on the hyperglycemia caused by intracranial injection of 2-deoxy-D-glucose in rats. *Neuroscience Letters*, 313(1–2), 78–82.
- Zheng, J., Winkeler, A., Peyronneau, M.-A., Dollé, F., & Boisgard, R. (2016). Evaluation of PET Imaging Performance of the TSPO Radioligand [18F]DPA-714 in Mouse and Rat Models of Cancer and Inflammation. *Molecular Imaging and Biology*, 18(1), 127–134.
- Zhou, X., Wang, J. L., Lu, J., Song, Y., Kwak, K. S., Jiao, Q., ... Han, H. Q. (2010). Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell*, 142(4), 531–43.
- 森直治、東口高志. (2012). ニューズレター第55号 日本緩和医療学会・Japanese Society for Palliative Medicine. Retrieved January 16, 2017.
- 対馬栄輝. (2010). 医療系研究論文の読み方・まとめ方—論文のPECOから正しい統計的判断まで.
- 大塚, 邦明 渡辺, 尚彦 谷田貝茂雄, & 坂本, 俊雄 須藤秀明. (2007). 厳格な降圧治療による早期高血圧の抑制が自律神経系と抑うつ気分に及ぼす影響. 自律神経, 44, 37–43.